

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

D

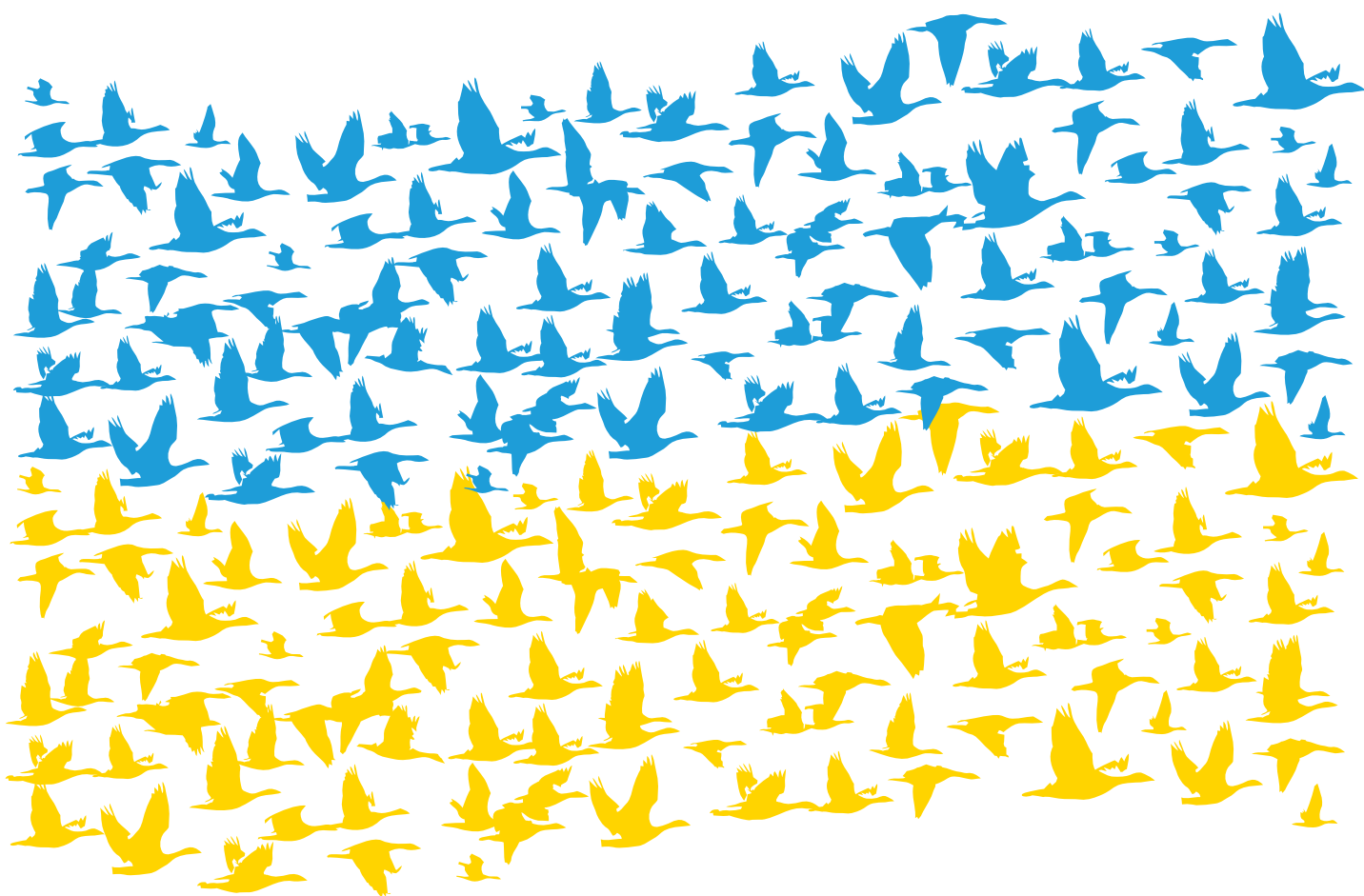


NO

№2 (XII) 2023

ISSN 2304-6090 (Print)

ISSN 2415-7252 (Online)



ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію ниркової недостатності та знижує загальну смертність у пацієнтів з ХХН^{1*}



ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність із зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного коотранспортера глюкози 2 типу.
¹ Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, рестраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018
* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua>, дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин).^{*} Склад:^{*} діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного коотранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування нестійкого контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, - як монотерапія, коли застосування метформи вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності із зниженою фракцією викиду. Хронічна хвороба нирок. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нирок. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтів з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірному зменшенню артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів, таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросенсусу може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурнье, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Увага.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Рестраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018. **Інформація** представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відомо про виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-якій з продуктів компанії АстраЗенек, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенек Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або електронною поштою PatientsSafety.Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azastrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть мову та опцію «повідомити про побічну реакцію»). Залиште, що стосується медичної інформації, наприклад, ім'я, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azastrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.**

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенек»
© AstraZeneca 2013-2022

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенек Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 2 (XII) 2023

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8 Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду та перетин серцево-нирково-метаболічної медицини #CaReMe
Nikolaus Marx, Alice I. Cheng, Rajiv Agarwal, Steven J. Greene, Hadi Abuhantash

Heart failure with reduced ejection fraction and the intersection of cardio-renal-metabolic medicine #CaReMe
Nikolaus Marx, Alice Y Y Cheng, Rajiv Agarwal, Stephen J Greene, Hadi Abuhantash

21 Гострий інсульт у хворих на цукровий діабет: клінічна фізіологія, діагностика та особливості перебігу
Галушко О. А., Процюк О. В., Титова Т. А., Погоріла О. І., Кухарська Н. Г.

Acute stroke in patients with diabetes mellitus: clinical physiology, diagnosis and course features
Halushko O. A., Protsiuk O. V., Tytova T. A., Pohorila O. I., Kukharska N. G.

Електронну версію журналу представлено на сайті www.diabetes-ukraine.org.ua, а також на сайті Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського в розділі «Наукова періодика України»

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Біссельс Гірт-Ян (Нідерланди)
Власенко М. В. (Україна)
Галушко О. А. (Україна)
Глонті Саломе (Грузія)
Груп Пер-Хендрік (Фінляндія)
Дразнін Борис (США)
Зіглер Ден (Німеччина)
Зіммет Пол (Австралія)
Караченцев Ю. І. (Україна)
Кепмлер Пітер (Угорщина)
Комісаренко С. В. (Україна)
Кравчун Н. О. (Україна)
Кучмеровська Т. М. (Україна)
Міщенко Т. С. (Україна)
Нагібін В. С. (Україна)
Паньків В. І. (Україна)
Саєнко Я. А. (Україна)
Урбанович А. М. (Україна)
Чуприняк Лешек (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ
01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 32 а
e-mail: doms.vira@gmail.com

ЗАСНОВНИК
ВГО «Українська діабетологічна асоціація»
Національний університет охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
12.04.2023 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№199 від 12 квітня 2023 р.

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовник. Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами. Знаком ■ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Зміст

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 27 Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах (Продовження)
Мультидисциплінарна робоча група
7. Діабетичні технології: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021
8. Лікування ожиріння та цукрового діабету 2 типу
9. Фармакологічні підходи до цукрознижуючої терапії

Diabetes. Clinical guidelines
(Continuation. Chapters 7, 8, 9)

The multidisciplinary team of authors

7. Diabetes technologies: Standards of medical care in diabetes 2021
8. Treatment of obesity and type 2 diabetes
9. Pharmacological approaches to hypoglycemic therapy

ПОСТАТІ ТА ПОДІЇ

- 72 Клуб ендокринологічних новацій — весняний цикл 2023
Club of endocrinological innovations — spring 2023

- 74 До 100-річчя від дня народження професора
Анатолія Івановича Тріщинського
Галушко О. А., Процюк О. В., Лоскутов О. А.

To the 100th anniversary of the professor's birthday
Anatoly Ivanovych Trishchynskyi
Galushko O. A., Protsyuk O. V., Loskutov O. A.



Обкладинка другого номера журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром присвячена щорічній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» що відбудеться в Одесі 20-22 квітня в форматі офлайн попри російську агресію.

ВЕЛИКА УПАКОВКА

ЗАДЛЯ КРАЩОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ*



Для пацієнтів із ЦД 2 типу

*Можливість збільшити прихильність до лікування та зменшити кількість візитів в аптеку. Brown M.T. et al. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86 (4): 304-314.

Склад*. Діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат та ін.
Лікарська форма*. Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група***. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ A10B B09. **Фармакологічні властивості***. Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанілсечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокрилічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандального інсуліну та секреції С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемовазкулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання***. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання***. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування мікозозом; період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***. Препарати, які імовірно підвищують ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенібутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазоліндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазін при застосуванні в високим дозах; глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування); внутрішньочутливі, нашірив та ректальні препарати та тетрацикліни; внутрішньочутливі: ритодрин, салбутамол, тербуталін, препарати збробою. Препарати, які можуть спричинити дисліпемію. Комбінації, що потребують обережності: фторхінолони. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування***. Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаячи сніданок). При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: нездовільне, нерегулярне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти. Про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ недостатності альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лапла або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю***. Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін.

Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози***. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Діабетон® MR 60 мг може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуандами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недостатній адекватного контролю глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування***. Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованої розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованої розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції***. Найбільш частію побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальному ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кров'яні ямки, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та зупинити розлади) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи кровообігу та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяцки лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяцею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожують життю. **Упаковка***. По 15 таблеток у білестері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 білестерів у коробці з картоном. **Категорія відпуску***. За рецептом.

*Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (р/л № UA/2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).

SERVIER
moved by you

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»: 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Copyright © 2023 TDB «Сервіс Україна».
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2022-2023) 58



Дорогі колеги!

У запропонованому Вашій увазі черговому номері журналу ми публікуємо статтю наших іноземних колег – відомих вчених у галузі кардіології, присвячену проблемі серцевої недостатності, як важливої складової кардіоренально-метаболического синдрому. Як відомо, часте поєднання проявів даного синдрому і стало основою для створення відділень кардіометаболическої медицини, у тому числі і в нашій країні.

Цукровий діабет продовжує залишатись однією з основних причин розвитку інсультів. Тому стаття, присвячена особливостям перебігу та лікування гострих порушень мозкового кровообігу у пацієнтів із цукровим діабетом, ми сподіваємось, буде для Вас цікавою.

Дозволю собі також звернути Вашу увагу на публікацію, підготовлену професором О. А. Галушко та співавторами та присвячену одній з найяскравіших особистостей вітчизняної медицини, засновнику Української школи реаніматологів, відомого на весь світ, професору Анатолію Івановичу Тріщинському. Хоча професор Тріщинський і не був ендокринологом, у сферу його наукових та клінічних інтересів входили, зокрема, й питання лікування гострих станів у людей з діабетом. Ми впевнені, що збереження пам'яті видатних людей нашої медицини є основою для розвитку сучасних поколінь лікарів нашої країни.

Борис Маньковський

З глибокою повагою,
Щиро Ваш,
Борис Маньковський



Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформіну НС)

Для керування перебігом цукрового діабету 2 типу*

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38 %^{4†**}
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років⁵

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці²

ІНСТРУКЦІЮ
ОБНОВЛЕНО

У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу
можливо розпочинати й продовжувати
терапію за **рШКФ до 30 мл/хв/1,73 м²**

Зображено уявного пацієнта

ЗПА — захворювання периферичних артерій; **ІМ** — інфаркт міокарда; **СС** — серцево-судинний; **ССЗ** — серцево-судинне захворювання; **ЦД** — цукровий діабет; **рШКФ** — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації

*На додачу до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2}.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р. 3. Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1650–1659. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. 5. Claggett et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням.

‡ Зниження відносного ризику СС смертності на 38 % було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсуліну. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичних вправ не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». Серцева недостатність. ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозину у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П. в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. * **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.**

Коротка інструкція* для препарату Сінджарді®. **Склад:** діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні

речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Optafly® Purple 02B200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтої та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.*** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добу дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога шкороше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (рШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тканину гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алколізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція або ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. * **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.**

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або моб. +380 98 163 7650, або електронною поштою: Pv_Local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.



Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду та перетин серцево-нирково-метаболічної медицини #CaReMe

Nikolaus Marx, Alice Y Y Cheng, Rajiv Agarwal, Stephen J Greene, Hadi Abuhantash (Ніколаус Маркс, Аліса І. Ченг, Раджив Агарвал, Стівен Дж. Грін, Хаді Абуханташ)

Резюме

Цукровий діабет і хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливими супутніми захворюваннями у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН), які можуть ускладнити клінічне лікування та мати серйозні наслідки для захворюваності та смертності. Крім того, наявність цих супутніх захворювань, особливо прогресуючої ХХН, є обмеженням для впровадження спрямованої терапії у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ). Хоча клінічні випробування пацієнтів із СНзФВ включали різний відсоток пацієнтів із цукровим діабетом та / або ХХН, пацієнти з пізньою ХХН були виключені з більшості досліджень СН. Таким чином, рекомендації щодо лікування цих пацієнтів часто доводиться екстраполювати з аналізу підгруп. У цій статті узагальнено патофізіологічні аспекти взаємодії СНзФВ, ХХН і діабету та розглядаються клінічні аспекти скринінгу цих супутніх захворювань. Крім того, обговорюються сучасні варіанти лікування пацієнтів із СНзФВ і ХХН та / або діабетом, а також розглядаються нові стратегії, такі як використання селективного антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів фінеренону.

Ключові слова: Серцева недостатність, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок.

Цукровий діабет і хронічна хвороба нирок (ХХН) є важливими супутніми захворюваннями у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) [1, 2]. Коли СН і одна або обидві супутні хвороби існують одночасно, серцево-судинна захворюваність і смертність значно збільшуються [3, 4], і для отримання оптимальної клінічної допомоги надзвичайно важливо проводити скринінг пацієнтів із СН на наявність цукрового діабету та ХХН і навпаки.

Крім того, щодо терапевтичних варіантів для зниження ризику серцево-судинних захворювань при СН із прогресуючою ХХН, пацієнти часто не підходять або не переносять терапію, ефективність якої доведена у пацієнтів із більш збереженою функцією нирок. У цьому огляді узагальнено сучасне розуміння важливості діабету та ХХН для лікування пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзФВ), включаючи нові варіанти лікування.

Nikolaus Marx (Ніколаус Маркс)

Кафедра внутрішньої медицини I, Університетська лікарня Аахена, RWTH Аахенського університету, Пауельштрассе 30, D-52074 Аахен, Німеччина

Відповідальний автор. Тел.: +49 241 80 89300, Факс: +49 241 80 82545, Електронна пошта: nmarx@ukaachen.de

Alice Y Y Cheng (Аліса І. Ченг)

Trillium Health Partners і Unity Health Toronto, Департамент медицини, Університет Торонто, 507-2300 Eglinton Avenue West, Mississauga, Ontario L5M 2V8, Canada

Stephen J Greene (Стівен Дж. Грін)

Відділ серцевої недостатності та трансплантації кардіології, Інститут клінічних досліджень Дьюка, 40 Duke Medicine Circle Clinic 2K Room 2250, Orange Zone Durham, NC 27710, США;

Відділ кардіології Медичної школи Університету Дьюка, 40 Duke Medicine Circle Clinic 2K Room 2250, Orange Zone Durham, NC 27710, США

Hadi Abuhantash (Хаді Абуханташ)

Кафедра кардіології, Університет Йорданії, поштова скринька Амман 815447, Йорданія

Патофізіологія серцево-нирково-метаболічних захворювань

За останні десятиліття клінічні та експериментальні дані виявили все більше доказів тісного взаємозв'язку метаболізму, серця та нирок. Зараз визнано, що хронічна дисфункція серця, нирок або метаболічної системи, як-от діабет, може спричинити дисфункцію інших органів, і що взаємозв'язок між органами відіграє вирішальну роль у прогресуванні захворювання (переглянуто в Jankowski et al. [5]). Таким чином, діабет з гіперглікемією, резистентністю до інсуліну та підвищеним рівнем адипокінів, як було показано, впливає на функцію нирок, вторинно сприяючи затримці рідини, альбумінурії та зниженню швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [6], водночас призводячи до судинної дисфункції, атеросклерозу і СН [7, 8]. Серцева дисфункція з нейрогуморальною активацією, об'ємним перевантаженням і зміною у утилізації субстратів сприяє інсулінорезистентності та підвищує рівень вільних жирних кислот з метаболічними наслідками в різних органах. У нирках ці аномалії серця сприяють гіпертензії, альбумінурії, а також зниженню функції нирок [9].

Нарешті, наявність ХХН призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а також симпатичної нервової системи. Ці дезадаптивні шляхи можуть мати цілий спектр шкідливих ефектів, починаючи від затримки рідини та натрію до гіпертонії та окисного стресу, які потім впливають на метаболічну систему, наприклад, шляхом підвищення інсулінорезистентності. У серці ХХН сприяє гіпертрофії та фіброзу шлуночків і згодом розвитку СН, тоді як у судинній системі ХХН сприяє кальцифікації з судинною дисфункцією (переглянуто у Jankowski et al. [5]) (рис. 1). Ця, поки що не повністю вивчена взаємодія, може частково пояснити гірший прогноз пацієнтів із цими супутніми захворюваннями.

Епідеміологія та прогноз

Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду і діабет

Пацієнти з цукровим діабетом демонструють підвищений ризик розвитку серцевої недостатності. Епідеміологічні дослідження показали підвищення ризику розвитку СН у пацієнтів з

діабетом у 2–4 рази порівняно з тими, хто не має діабету [1]. Цікаво, що у хворих на цукровий діабет хронічна серцева недостатність розвивається в молодшому віці та часто демонструє нерозпізнану СН. Стандартизоване діагностичне обстеження показало, що у 28 % пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу без відомої СН у була присутня раніше нерозпізнана СН, причому приблизно одна чверть мала СНзФВ, а три чверті — СН зі збереженою фракцією викиду [10]. Крім того, у пацієнтів із СН спостерігається висока поширеність порушення метаболізму глюкози або цукрового діабету. Різноманітні епідеміологічні дослідження показали, що поширеність цукрового діабету серед осіб із СН коливається від 25 до 40 %. Дані дослідження PARADIGM-HF показали, що 13 % пацієнтів із СНзФВ мали недиагностований діабет і 25 % мали переддіабет. Пацієнти з обома супутніми захворюваннями мають гірший прогноз. У дослідженні PARADIGM-HF протягом 27 місяців пацієнти з серцево-судинною недостатністю та діабетом частіше страждали від серцево-судинної смертності (17 %) порівняно з особами без діабету та $HbA1c < 6\%$ (12 %) [4]. Останні дані щодо пацієнтів із СНзФВ із групи плацебо дослідження EMPEROR-Reduced показали, що частота подій для комбінованої кінцевої точки серцево-судинної смерті внаслідок госпіталізації з СН становила 24,6/100 пацієнто-років у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, у той час як частота подій у пацієнтів без діабету була значно нижчою — 17,6/100 пацієнто-років. Цікаво, що в цьому дослідженні частота подій у пацієнтів із СНзФВ із переддіабетом була порівнянна з тими, хто не мав змін рівня глюкози [11].

Крім того, ХХН і СН є двома найпоширенішими першими проявами серцево-судинних або ниркових захворювань у хворих на цукровий діабет 2-го типу [12].

СНзФВ і ХХН

Частота серцевої недостатності починає зростати, коли рШКФ падає нижче 90 мл/хв/1,73 м², неухильно зростаючи зі скоригованим коефіцієнтом ризику (HR) 2,5, коли рШКВ падає, якщо рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м² [2]. Крім того, ризик СН зростає, як тільки співвідношення альбумін-креатинін у сечі (UACR) перевищує 5 мг/г [13]. У пацієнтів із ХХН спочатку часто розвивається СН зі збереженою фракцією ви-

киду через гіпертрофію лівого шлуночка та фіброз, дві характерні ознаки уремичної кардіоміопатії. Однак у багатьох пацієнтів також розвивається ішемічна хвороба серця та СНзФВ на пізніх стадіях (переглянуто в Jankowski et al. [5]). Епідеміологічні дані показують, що пацієнти з СНзФВ, які мають ХХН 4-ї та 5-ї стадій, мають 50 % ймовірність виживання протягом 20 місяців, на відміну від пацієнтів із СНзФВ без ХХН, у яких близько 75 % все ще живі через 20 місяців [3].

Скринінг серцево-нирково-метаболических захворювань

Враховуючи сильний різноспрямований зв'язок між СН, діабетом і ХХН щодо захворюваності та прогнозу, важливо розуміти, як ідентифікувати ці супутні захворювання у конкретного пацієнта.

Скринінг на СН у хворих на діабет

Наявність цукрового діабету підвищує ризик СН (стадія А) [14]. Багато пацієнтів мають інші фактори ризику, зокрема гіпертонію, ожиріння та / або серцево-судинні захворювання. Тому, мабуть, найважливішим інструментом для виявлення СН у людей з діабетом є висока насторога. Комплексний анамнез і фізикальне обстеження є першими кроками для виявлення пацієнтів з СН [15]. Ця оцінка також повинна включати визначення супутніх ризиків СН, включаючи гіпертензію, ожиріння та альбумінурію. Крім клінічної оцінки, інші тести можуть включати електрокардіографію (ЕКГ), натрійуретичні пептиди, такі як N-кінцевий натрійуретичний пептид про-В-типу (NT-pro-BNP) або натрійуретичний пептид В-типу (BNP), і ехокардіографію [16].

- Електрокардіограма (ЕКГ): у контексті оцінки СН нормальна ЕКГ робить діагноз СН мало ймовірним [16]. Відповідно до рекомендацій ESC щодо діабету 2019 року рекомендовано рутинний скринінг із ЕКГ у спокої пацієнтам із діабетом і гіпертензією або підозрою на ССЗ [17]. Рекомендації Diabetes Canada підтримують використання рутинної ЕКГ у стані спокою у пацієнтів старше 40 років, з тривалою тривалістю діабету або за наявності факторів ризику [18]. Однак ця рекомендація не є загально прийнятою серед інших рекомендацій щодо діабету.

- Натрійуретичний пептид (NT-pro BNP або BNP): корисність цього біомаркера в діагностиці, виключенні або прогнозуванні СН добре доведена у симптоматичних пацієнтів [14, 16]. Однак серед безсимптомних людей із ризиком СН є деякі дані для підтвердження їх корисності, але немає консенсусу щодо того, чи слід регулярно застосовувати їх у клінічній практиці. У дослідженні STOP-HF 1374 безсимптомних людей із ризиком серцевої недостатності (гіпертонія, діабет або судинні захворювання) були рандомізовані для скринінгу з тестуванням BNP або звичайного лікування [19]. Пацієнти з підвищеним рівнем BNP пройшли ехокардіографію та лікування за участю кардіолога. Майже половина (41,6 %) групи втручання мала принаймні один підвищений показник BNP і отримувала блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Після середнього періоду спостереження 4,2 року первинна кінцева точка безсимптомної дисфункції лівого шлуночка з / або без новодіагнованої СН була знижена в групі втручання [співвідношення шансів (OR) 0,55; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,37–0,88, P = 0,01] [19]. Подальший аналіз економічної ефективності показав високу ймовірність економічної ефективності [20]. Рекомендації АСС/АНА щодо СН від 2022 р. надають рекомендації помірної сили для пацієнтів із ризиком СН, скринінг на основі натрійуретичного пептиду з наступним лікуванням з оптимізованою медичною терапією, спрямованою на рекомендації, може бути корисним для запобігання розвитку дисфункції ЛШ або нової СН [14]. Це підтверджується рекомендаціями ESC 2021 щодо СН [16].

- Ехокардіографія: ехокардіографія має важливе значення для оцінки структурних і функціональних аномалій серцевої функції, а структурні зміни в безсимптомних осіб з діабетом можуть мати прогностичні наслідки [21]. Однак рутинна ехокардіографія безсимптомним людям з діабетом наразі не рекомендована жодною організацією. Проте за наявності будь-яких симптомів для оцінки рекомендовано ехокардіографію, і, можливо, у майбутньому, якщо надання ехокардіографії стане більш доступним за нижчою ціною, скринінг безсимптомних осіб з діабетом може бути виправданим.

Таблиця 1. Біохімічні критерії діагностики цукрового діабету та переддіабету за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Американської діабетичної асоціації (ADA)

	ВООЗ (2019) ^a	ADA (2021) [22]
Маркер глікемії	Діабет	
Глюкоза крові натщесерце	≥7,0 ммоль/л (≥126 мг/дл)	
Рівень глікемії через 2 години під час тесту на толерантність до глюкози	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	
HbA1c	≥6,5 % (≥48 ммоль/моль)	
Рівень глікемії при випадковому вимірюванні	≥11,1 ммоль/л (≥200 мг/дл)	
Маркер глікемії	Переддіабет	
Глюкоза крові натщесерце	6,1–6,9 ммоль/л (110–125 мг/дл)	5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл)
Рівень глікемії через 2 години під час тесту на толерантність до глюкози	7,8–11 ммоль/л (140–199 мг/дл)	
HbA1c	6,0–6,4 % (42–47 ммоль/моль)	5,7–6,4 % (39–47 ммоль/моль)

Примітки: а — Всесвітня організація охорони здоров'я. Класифікація діабету 2019.

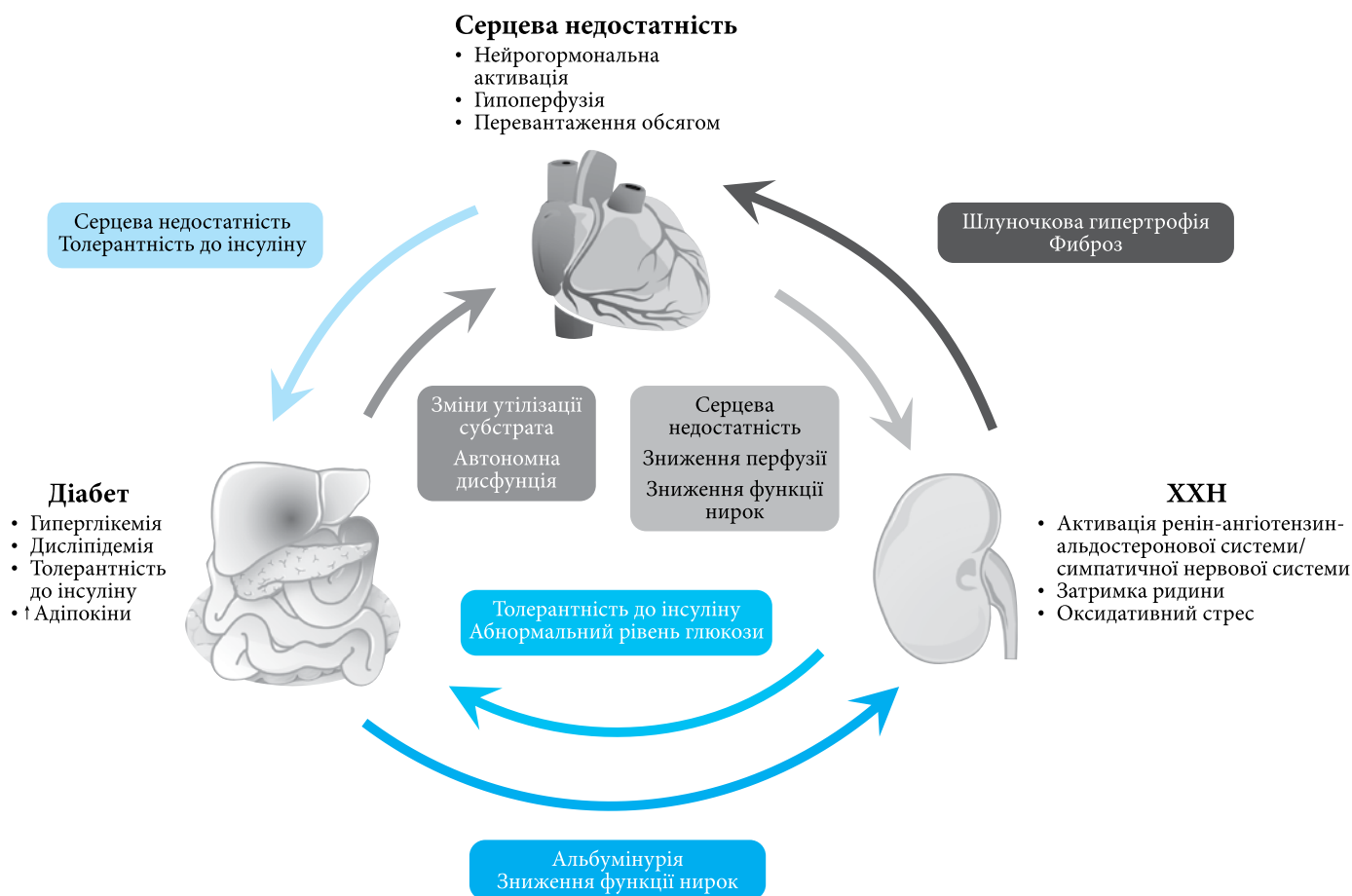


Рис. 1. Серцево-нирково-метаболічна взаємодія

Примітки: Різні механізми при цукровому діабеті, серцевій недостатності та ХХН сприяють прогресуванню органної дисфункції та впливають на прогноз пацієнтів. Наведені ефекти є прикладом і не є вичерпними.

Скринінг на цукровий діабет при СН

Враховуючи високу поширеність діабету серед пацієнтів із серцевою недостатністю, скринінг на цукровий діабет і переддіабет рекомендується проводити у пацієнтів із серцевою недостатністю з діагностичних і прогностичних міркувань [14, 16]. Рекомендації ESC щодо серцевої недостатності 2021 року рекомендують рутинний аналіз глюкози натщесерце та HbA1c у всіх пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (підозрюваною або підтвердженою). [16]. Діагностичні критерії переддіабету та діабету наведено в таблиці 1.

Скринінг ХХН при ЦД

ХХН визначається як аномалії структури або функції нирок протягом >3 місяців із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та / або маркерами ураження нирок, включаючи співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі (UACR) ≥ 3 мг/ммоль (30 мг/г) (рис. 2) [23]. При цукровому діабеті ХХН є найчастішим першим проявом серцево-ниркової патології та пов'язана зі збільшенням смертності [12]. Рутинний щорічний скринінг на ХХН рекомендовано всім дорослим, які живуть із діабетом, із визначенням зразка сечі UACR, а також визначення креатиніну сироватки крові для визначення ШКФ [23, 24]. Незважаючи на те, що ця рекомендація є давньою та послідовною в усьому світі, тестування АСР сечі продовжує проводитися недостатньо, що призводить до запізнілої діагностики та втрачених можливостей запобігти прогресуванню та ускладненням [25].

Терапія СНзФВ у пацієнтів з діабетом або ХХН

Поточні терапевтичні варіанти для пацієнтів із СНзФВ значною мірою базуються на дослідженнях серцево-судинних результатів (CVOts), які оцінювали ефект як медикаментозного, так і інтервенційного лікування для зниження захворюваності та смертності. Хоча клінічні дослідження за участю пацієнтів із дослідженнями СНзФВ включали різний відсоток пацієнтів із цукровим діабетом та / або ХХН, пацієнти з прогресуючою ХХН були виключені з більшості досліджень СН. Таким чином, рекомендації щодо лікування цих пацієнтів часто доводиться екстраполювати з аналізу підгруп.

Поточні рекомендації ESC, а також АСС/АНА рекомендують чотири основні методи лікування пацієнтів із СНзФВ для зниження серцево-судинної захворюваності та смертності: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) / ангіотензинових рецепторів-неприлізину (АРНІ), бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА) та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (iНЗКТГ-2) [14, 16].

Інгібітори ангіотензинових рецепторів-неприлізину / Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

Інгібітори ангіотензинових рецепторів-неприлізину сприяють натрійурезу та знижують артеріальний тиск, сприяючи ренопротекції у пацієнтів з діабетом. У доклінічних дослідженнях АРНІ продемонстрував свою ренопротекторну дію шляхом покращення натрійурезу, полегшення запалення, окислювального стресу та ниркової дисфункції, а також уповільнення гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального ураження нирок, але його вплив на протеїнурію все ще суперечливий. Повідомлялося також про сприятливий вплив АРНІ на регуляцію рівня глюкози в крові. У дослідженні PARADIGM-HF АРНІ суттєво знизив первинну кінцеву точку серцево-судинної смерті та госпіталізації з серцево-судинною недостатністю порівняно з еналаприлом. З 8399 пацієнтів, рандомізованих у дослідженні PARADIGM-HF, 8274 мали вимірювання HbA1c на початку дослідження. Загалом 2907 пацієнтів (35 %) мали діабет в анамнезі. У решти 5367 пацієнтів аналіз вимірювань HbA1c показав, що 26 % мали нормоглікемічний стан, 25 % мали переддіабет і 13 % вважалися такими, що мали недіагностований діабет. Показники як первинного сукупного результату, так і смерті від усіх причин були найнижчими в групі з нормоглікемією, значно вищими в категорії переддіабету та найвищими в осіб з недіагностованим та відомим діабетом. Порушення функції нирок і гіперкаліємія частіше спостерігалися у хворих на діабет. Частота побічних ефектів гіпотензії була подібною незалежно від глікемічного статусу [4].

Крім того, сакубітрил / валсартан гальмував зниження рШКФ, і цей сприятливий ефект у пацієнтів з діабетом був удвічі сильнішим, ніж у пацієнтів без діабету, головним чином через підвищення цГМФ [26]. Сакубітрил / валсартан продемонстрував тенденцію до зменшення погіршення ниркової недостатності, функції, особливо у пацієнтів із ХХН. Швидкість зниження функції нирок подвоїлася у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з СНЗФВ порівняно з СНЗФВ без діабету. Величина користі від сакубітрилу / валсартану на функцію нирок була більшою у пацієнтів із СНЗФВ із діабетом порівняно з пацієнтами без діабету. Ниркова комбінована кінцева крапка і серцево-судинна кінцева крапка виникали значно рідше у пацієнтів, які отримували сакубітрил/валсартан, незважаючи на помірне підвищення UACR порівняно з еналаприлом [26]. Слід зазначити, що рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² під час скринінгу не дозволяла призначення еналаприлу.

Необхідно дотримуватися запобіжних заходів щодо застосування сакубітрилу/валсартану пацієнтам із СНЗФВ та порушенням функції нирок. Якщо у пацієнтів виникають проблеми з переносимістю (САТ ≤95 мм рт. ст., симптоматична гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок), коригування дози супутніх лікарських засобів, тимчасове зниження титрування або якщо проблеми з переносимістю не зникають, рекоменду-

ється припинити застосування сакубітрилу / валсартану. Пацієнтам із легким (рШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м²) порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. Для пацієнтів із помірно нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²) слід розглянути початкову дозу 24 мг/26 мг двічі на день. З огляду на дуже обмежений клінічний досвід у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²), сакубітрил / валсартан слід застосовувати з обережністю, і рекомендована початкова доза 24 мг/26 мг двічі на день [27].

Застосування сакубітрилу / валсартану не рекомендується пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності, оскільки немає досвіду застосування цієї групи пацієнтів. У численних великих рандомізованих дослідженнях було показано, що інгібітори АПФ знижують захворюваність і смертність. Було припущено про явну користь інгібіторів АПФ у пацієнтів із ХХН 1–3 стадій, але мало даних для пацієнтів із пізніми стадіями ХХН.

Бета-блокатори

Жодне спеціальне клінічне випробування не оцінювало ефект лікування бета-блокаторами у пацієнтів із СНЗФВ із діабетом. Проте метааналіз великих досліджень бета-блокаторів при серцевій недостатності демон-

				Альбумінурія		
				Стадії		
				A1	A2	A3
				Від нормальної до помірно підвищеної	Помірно підвищена	Значно підвищена
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				ШКФ мл/хв/1,73 м ² Стадії	G1	Від нормальної до високої
G2	Помірно знижена	60–89				
G3a	Від легкого до помірного зниження	45–59				
G3b	Помірно підвищена	30–44				
G4	Значно підвищена	15–29				
G5	Ниркова недостатність	<15				

Рис. 2. KDIGO стадії ХХН за категоріями ШКФ і UACR з кольоровими діаграмами для початку підтримуючої замісної терапії нирок

Примітки: Білий колір означає низький ризик, світло блакитний — помірно підвищений ризик, блакитний — високий ризик, а темно блакитний — дуже високий ризик. Якщо немає інших маркерів захворювання нирок, ХХН немає. ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації; UACR — співвідношення альбуміну до креатину в сечі. Адаптовано з KDIGO (2020) [23].

струє значну перевагу для групи пацієнтів з діабетом (24,6 %) порівняно з плацебо, що свідчить про те, що бета-блокатори однаково ефективні в лікуванні СН у пацієнтів з діабетом і без нього [28]. Подібним чином, метааналіз, що оцінює вплив бета-блокаторів на загальну смертність у пацієнтів із серцевою недостатністю та ХХН 3–5 стадії, продемонстрував значне зниження ризику на 28 % [29].

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (MRAs)

Спіронолактон і еплеренон покращили прогноз пацієнтів із СНзФВ, і ця терапія ефективна у пацієнтів із серцевою недостатністю та діабетом, а також у пацієнтів із серцевою недостатністю та ХХН 1–3 стадій. Триваюче інтервенційне дослідження виживання антагоністів альдостерону при хронічному гемодіалізі (дослідження AL-CHEMIST) вивчає вплив альдостерону на серцево-судинні результати (включаючи серцеву недостатність) у пацієнтів із хронічним гемодіалізом. Нові терапевтичні стратегії із зв'язувачами калію можуть стати додатковим вибором для пацієнтів із гіперкаліємією.

Інгібітори НЗКТГ-2 спочатку було схвалено регуляторними органами для контролю глікемії у пацієнтів з діабетом 2 типу. Однак за відносно короткий проміжок часу з моменту першої публікації результатів дослідження EMPA-REG у 2015 році нормативна позначка для іНЗКТГ-2 помітно розширилася [32]. Клас ліків тепер включає схвалені показання для покращення клінічних результатів у всьому спектрі серцево-ниркових захворювань, метаболічних захворювань, включаючи серцеву недостатність, ХХН та цукровий діабет 2-го типу.

Інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2 у пацієнтів із СНзФВ та діабетом

Що стосується переваг іНЗКТГ-2 у пацієнтів із серцевою недостатністю, гіпотеза виникла на початкових великих CVOT пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. У ході цих випробувань, незважаючи на те, що вплив на основні несприятливі серцево-судинні події був різним, терапія іНЗКТГ-2 постійно знижувала ризик госпіталізації СН на 27–39 %

[33–36]. Враховуючи, що >85 % цих пацієнтів не мали СН на початковому рівні, цей висновок відображав первинне запобігання випадків СН [37]. Таким чином, нещодавно опубліковані рекомендації щодо СН тепер включають рекомендації класу ІА щодо використання іНЗКТГ-2 для запобігання інциденту СН у пацієнтів групи ризику з цукровим діабетом 2-го типу [14, 16].

Згодом ці висновки щодо профілактики серцевої недостатності серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу спонукали до ініціатив тестування іНЗКТГ-2 як лікування пацієнтів із встановленою СНзФВ, як із цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього. У відповідних спеціалізованих дослідженнях як дапагліфлозин у DAPA-HF, так і емплагліфлозин у EMPEROR-Reduced суттєво покращили серцево-судинні результати, без статистичних доказів гетерогенності ефекту лікування між двома дослідженнями [38–40]. Особливо помітно, що переваги щодо серцево-судинних результатів були послідовними, незалежно від наявності цукрового діабету 2-го типу, з майже однаковою величиною відносного зниження ризику серцево-судинної смерті або госпіталізації у пацієнтів із [HR 0,74 (0,65–0,84)] та без [0,75 (0,65–0,87)] цукрового діабету 2-го типу [40]. Далі, вторинний аналіз кожного дослідження підкреслює, як послідовність ефекту лікування залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу поширюється на нирки та результати, про які повідомляють пацієнти. Наприклад, незалежно від статусу наявності цукрового діабету 2-го типу, іНЗКТГ-2 сповільнював прогресування захворювання нирок і зниження рШКФ [11, 41]. Подібним чином іНЗКТГ-2 справляв послідовну перевагу в опитувальнику кардіоміопатії Канзас-сіті у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без нього [42]. Вторинний аналіз DAPA-HF також показали, що серед пацієнтів із СНзФВ без діабету терапія іНЗКТГ-2 знижувала відносний ризик розвитку нових випадків діабету на 32 % [43].

Що стосується безпеки, як DAPA-HF, так і EMPEROR-Reduced показали, що НЗКТГ-2 має сильний профіль безпеки та переносимості, з однаковою загальною кількістю побічних ефектів серед пацієнтів, які отримували плацебо, або активну терапію, і незмінну безпеку серед пацієнтів із цукровим діабетом

2-го типу та без нього. Зокрема, показники глікемічних побічних явищ у DAPA-HF та EMPEROR-Reduced були надзвичайно низькими, без надмірного ризику гіпоглікемії чи діабетичного кетоацидозу при терапії іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо [11, 42].

іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СНзФВ та ХХН

Серед пацієнтів із СНзФВ та ХХН у дослідженнях DAPA-HF та EMPEROR-Reduced іНЗКТГ-2 знижував ризик серцево-судинної смерті та погіршення серцевої недостатності незалежно від вихідної рШКФ. Крім того, і дапагліфлозин, і емплагліфлозин уповільнювали прогресування захворювання нирок у пацієнтів із ХХН та серцевою недостатністю [41, 44]. Дапагліфлозин уповільнював зниження ШКФ і знижував ризик подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові та серйозних побічних ефектів з боку нирок, хоча не було статистично значущої різниці в загальному показнику ниркової комбінованої кінцевої точки (≥ 50 % стійке зниження рШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності або ниркова смерть) [41]. У дослідженні EMPEROR-Reduced емплагліфлозин уповільнив зниження нахилу рШКФ, одночасно знижуючи ризик комбінованої кінцевої точки нирок (початок діалізу, трансплантація нирки або стійке зниження рШКФ на 50 %), з постійними перевагами в усьому спектрі рШКФ та UACR [44].

Що стосується безпеки зі сторони нирок, дослідження НЗКТГ-2 у пацієнтів з СНзФВ дозволили включити пацієнтів із тяжкою хворобою нирок, популяцію, яка часто була недостатньо представлена або виключена з попередніх досліджень СНзФВ. Наприклад, пацієнти з рШКФ лише 20 мл/хв/1,73 м² могли бути включені у EMPEROR-Reduced, причому у 54 % пацієнтів із ХХН була визначена рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² або UACR >300 мг/г [44]. Як у дослідженнях DAPA-HF, так і в EMPEROR-Reduced не було виявлено надмірного ризику побічних ефектів з боку нирок при застосуванні іНЗКТГ-2 порівняно з плацебо, включно з пацієнтами з рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² [41, 44]. Тим не менш, у пацієнтів може спостерігатися помірно раннє зниження рШКФ під час терапії іНЗКТГ-2, причому іНЗКТГ-2 пов'язаний із >2-кратним ризиком зниження рШКФ >10 % протягом 14 днів після початку

лікування [45]. Однак, хоча таке зниження рШКФ пов'язане з підвищеним клінічним ризиком серед пацієнтів, які не отримували іНЗКТГ-2, таке раннє погіршення рШКФ після початку іНЗКТГ-2 парадоксальним чином пов'язане зі зниженням серцево-судинної смертності та погіршення серцевої недостатності без більшого ризику подальшого тривалого зниження рШКФ або надмірних побічних ефектів [45]. Хоча попередні дані щодо інгібіторів АПФ та МРА показали, що зниження рШКФ з початком цієї терапії не пов'язане із підвищеним ризиком, наскільки нам відомо, іНЗКТГ-2 є першим терапевтичним засобом для лікування СН, у якому зниження рШКФ, спровоковане терапією, асоціюється з покращенням клінічних результатів, що додатково підтверджує надійну безпеку та переносимість іНЗКТГ-2 при СНзФВ [46, 47].

На додаток до переваг щодо уповільнення зниження рШКФ та зменшення ниркових подій, іНЗКТГ-2 також знижує ризик гіперкаліємії у пацієнтів із СНзФВ. Ці ефекти особливо помітні серед пацієнтів, які одночасно отримують терапію МРА. Наприклад, серед пацієнтів, які отримували МРА на початковому етапі, дапагліфлозин знижував відносний ризик помірної/важкої гіперкаліємії >6,0 ммоль/л на 50 % у DAPA-HF, тоді як емплагліфлозин мав зниження відносного ризику на 36 % у EMPEROR-Reduced [48, 49]. Ці ефекти щодо зниження ризику гіперкаліємії без надмірного ризику гіпокаліємії узгоджуються з ефектами, які спостерігаються при застосуванні іНЗКТГ-2 при цукровому діабеті 2-го типу [50]. Крім того, враховуючи, що гіперкаліємія залишається однією з найпоширеніших причин непереносимості інгібіторів ренін-ангіотензинової системи та МРА, початок лікування іНЗКТГ-2 справді може сприяти толерантності, прихильності та наполегливості при інших ключових методах лікування пацієнтів з СНзФВ [24]. Наприклад, у дослідженні EMPEROR-Reduced серед пацієнтів, які отримували МРА на початковому рівні, емплагліфлозин знизив відносний ризик припинення МРА на 22 % порівняно з плацебо [51].

На малюнку 3 (взято з Mullens et al. [52]) підсумовано початок прийому препаратів для лікування СН у зв'язку з базовим ступенем ХХН.

Ліки	Докази для всіх шарів рШКФ відповідно до базових критеріїв реєстрації рШКФ				Різне падіння рШКФ	Вплив на нахил EGFR у дослідженні СН	Взаємодія лікування ХХН	Ефект лікування при ХХН
	ESKD	15–30	30–60	> 60				
ACE-1/ARB	Помірні докази діалізу, слабкі докази, якщо не на діалізі				Так	Ні (корисний ефект приблизно 1-2 мл/хв/1,73 м ² на рік у дослідженнях ХХН)	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
Бета-блокатори					Ні	Ні	Так (можливо, але деякі суперечливі результати)	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
MRA					Так	Ні	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
ARNI					Так	Так (близько 0,5 мл/хв/1,73 м ² на рік)	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
ІНЗКТГ-2		> 20			Так	Так (близько 1-2 мл/хв/1,73 м ² на рік)	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
Івабрадин					Ні	Ні	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
Веріцікват					Ні	Ні	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑
Омекамтив мекарбіл					Ні	Ні	Ні	Відносна користь ~ Абсолютна користь ↑

Зниження рШКФ з часом не означає автоматично, що RAASi/ІНЗКТГ-2 потрібно знизити або припинити прийом

Рис. 3. Препарати для лікування серцевої недостатності у зв'язку з базовим статусом ХХН (за Mullens et al. 52)

Примітки: Сірий колір означає вагомні докази, світло-блакитний — помірні докази, блакитний — не рекомендовано, темно-блакитний — не має даних; інгібітори АПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА — блокатори рецепторів ангіотензину; APNI — інгібітори ангіотензинових рецепторів-неприлізину, ХХН — хронічна хвороба нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²); ESKD — кінцева стадія хвороби нирок; СН — серцева недостатність; MRA — антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; RAASi — блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; інгібітори ІНЗКТГ-2 — інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози-2.

Антигіперглікемічні засоби та сигнали безпеки щодо СН у клінічних дослідженнях

В даний час для лікування цукрового діабету 2-го типу доступні різні класи цукрознижуючих засобів. Крім ІНЗКТГ-2, більшість інших доступних антигіперглікемічних засобів, здається, є нейтральними щодо пов'язаних із СН кінцевих точок у великих CVOT. Проте існують проблеми з безпекою саксагліптину та тіазолідиндіонів (ТЗД). Дані дослідження SAVOR-TIMI [53] показали, що лікування саксагліптином порівняно з плацебо призводить до неочікуваного збільшення частоти госпіталізацій з приводу СН [55], тоді як для ситагліптину [54] та лінагліптину такого ефекту не спостерігалось [53]. Алогліптин асоціювався зі статистично незначущою тенденцією до підвищення госпіталізації з приводу СН [56]. Дослідження з ТЗД (такими як піоглітазон або розиглітазон) показали

підвищений ризик госпіталізації пацієнтів із серцевою недостатністю в таких дослідженнях, як PROactive [57] або RECORD [58]. Таким чином, саксагліптин і ТЗД не рекомендовані пацієнтам із СН у поточних рекомендаціях [16, 59].

Фінеренон

Фінеренон — це новий селективний нестероїдний MRA, який досліджували у спеціальних дослідженнях у пацієнтів із ХХН та цукрового діабету 2-го типу. Попередні експериментальні дані показали, що фінеренон виявляє протизапальну та антифіброзну активність, таким чином виявляючи захисні ефекти проти прогресуючої хвороби нирок і серцево-судинної дисфункції на доклінічних моделях (переглянуто в Agarwal et al. [60]).

У дослідженні 2 фази ARTS-HF 1066 людей із серцевою недостатністю, які звернулися до відділення невідкладної допомоги з погір-

шенням серцевої недостатності та цукрового діабету 2-го типу та / або ХХН були рандомізовані в одну з п'яти різних груп фінеренону: 2,5, 5, 7,5, 10, або 15 мг щодня з титруванням до 5, 10, 15, 20 та 20 мг відповідно через 30 днів порівняно з еплереноном 25 мг через день із титруванням до 25 мг щодня через 30 днів і далі збільшення дози до 50 мг щодня протягом 60 днів. Основним результатом був відсоток осіб зі зниженням рівня NT-proBNP у плазмі крові на > 30 % від вихідного рівня до 90-го дня. Зниження цього біомаркера між еплереноном і фінереноном було подібним, як і ризик гіперкаліємії. Проте ключова задалегідь визначена вторинна кінцева точка — смерть із усіх причин, госпіталізація через серцево-судинні захворювання або погіршення серцевої недостатності — зустрічалися найменш часто в групі фінеренону 10 мг порівняно з групою еплеренону (HR 0,56; P = 0,016). Смерть від усіх причин (P = 0,062) і серцево-судинна смерть (P = 0,011) траплялися рідше в групах фінеренону порівняно з еплереноном. Це сталося незважаючи на те, що дослідження тривало 90 днів [61].

Згодом у двох великих дослідженнях 3-ї фази серцево-судинних наслідків у пацієнтів з діабетом і ХХН досліджувався вплив фінеренону порівняно з плацебо на ниркові та серцево-судинні наслідки. В обох дослідженнях пацієнти з симптоматичною СНзФВ були виключені.

У дослідженні FIDELIO-DKD рандомізували 5734 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м² та альбумінурією (UACR ≥ 30 до ≤ 5000 мг/г) на групу, яка отримувала фінеренон 10 або 20 мг один раз на день порівняно з плацебо та оцінили комбіновану первинну кінцеву точку — час до ниркової недостатності, стійке зниження рШКФ на ≥ 40 % від вихідного рівня або ниркова смерть. На початковому рівні середня eGFR становила 44 мл/хв/1,73 м², а середній UACR становив 830 мг/г. За середній період спостереження 2,6 року фінеренон значно уповільнив прогресування ХХН на 18 % порівняно з плацебо. У цьому дослідженні ключова вторинна серцево-судинна кінцева точка серцево-судинної смерті, нефатального ІМ, нелетального інсульту або госпіталізації з приводу СН була значно знижена на 14 % під впливом фінеренону [HR 0,86 (95 % ДІ 0,75–0,99), P = 0,034]. Це зменшення

вторинної кінцевої точки характеризується у кількості необхідних для лікування осіб — 42 протягом 3 років [62].

У дослідженні FIGARO (7437 пацієнтів) була зареєстрована подібна популяція із середнім показником рШКФ 68 мл/хв/1,73 м² та середнім UACR 308 мг/г. У цьому дослідженні первинною кінцевою точкою була серцево-судинна кінцева точка: серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, нелетальний інсульт або госпіталізація з серцево-судинною недостатністю; порівняно з плацебо, фінеренон значно знизив цю кінцеву точку на 13 % із кількістю необхідних для лікування 47 протягом 3,5 років [63].

Метааналіз об'єднаних індивідуальних даних пацієнтів у цих двох дослідженнях під назвою FIDELITY показав у загальній популяції пацієнтів з цукровим діабетом і ХХН значне зниження загальної серцево-судинної кінцевої точки на 14 % при застосуванні фінеренону з кількістю необхідних для лікування 46 пацієнтів через 3 роки; 1007 (7,7 %) пацієнтів мали СН в анамнезі. Це зниження в основному було зумовлене значним зниженням госпіталізації з приводу СН із показником 0,78 (ДІ 0,66–0,92). Показник зниження для смерті від серцево-судинних захворювань становив 0,88 (0,76–1,02). Фінеренон призвів до зміни середнього систолічного артеріального тиску на $-3,7$ мм рт.ст. через 4 місяці. Гіперкаліємія виникла у 14 % осіб, які отримували фінеренон, і 6,9 % у групі плацебо, тоді як остаточне припинення через гіперкаліємію було необхідним для 1,7 % осіб, які отримували фінеренон, і 0,6 % у групі плацебо. Цікаво, що переваги фінеренону для серцево-судинної системи були постійними незалежно від базової рШКФ або UACR та використання агоністів рецепторів ІНЗКТГ-2 або GLP-1 [64]. Ці дані свідчать про те, що фінеренон у пацієнтів з цукровим діабетом і ХХН 2–4 стадії та помірно підвищеною альбумінурією або ХХН стадії 1–2 з різко підвищеною альбумінурією суттєво знизив ризик серцево-судинної захворюваності та смертності, і ця користь була в основному зумовлена зменшенням госпіталізації з приводу СН. Важливо, що в цих дослідженнях пацієнти з СНзФВ були виключені. Проте з 5674 пацієнтів у FIDELIO-DKD 436 (7,7 %) мали СН в анамнезі. Протягом серед-

нього періоду спостереження 2,6 року ефект фінеренону порівняно з плацебо на зведений серцево-судинний результат був постійним у пацієнтів із серцевою недостатністю та без неї [HR 0,73 (95% ДІ 0,50–1,06) та 0,90 (95% ДІ 0,77–1,04) відповідно; взаємодія $P = 0,33$], що свідчить про те, що фінеренон покращує серцево-судинні результати у пацієнтів із ХХН та цукровим діабетом 2-го типу незалежно від початкової історії СН [65]. Таким чином, фінеренон є новим засобом для зниження пов'язаних із СН кінцевих точок у пацієнтів із ХХН та діабетом. Дослідження FINEARTS-HF, що триває, наразі вивчає вплив фінеренону порівняно з плацебо на серцево-судинну смерть і госпіталізацію у пацієнтів із серцево-судинною недостатністю та класами II–IV за NYHA та фракцією викиду ЛШ $\geq 40\%$ (NCT04435626).

Висновок

Зростання захворюваності пацієнтів із СНзФВ і ХХН / і діабетом, а також наслідки за наявності цих супутніх захворювань під-

креслюють необхідність скринінгу пацієнтів на наявність СН, ХХН та діабету. Зокрема, для пацієнтів високого ризику з СНзФВ і ХХН необхідно впроваджувати індивідуальні стратегії лікування, а також необхідні подальші дослідження для розробки нових варіантів зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів з кількома патологіями.

Подяки

N.M. підтримується Deutsche Forschungsgemeinschaft [Німецька дослідницька фундація; TRP 219; Ідентифікатор проекту 322900939 (M03, M050 і CORONA-Stiftung)].

Вперше опубліковано: Nikolaus Marx, Alice Y Y Cheng, Rajiv Agarwal, Stephen J Greene, Hadi Abuhantash, Heart failure with reduced ejection fraction and the intersection of cardio-renal-metabolic medicine #CaReMe, European Heart Journal Supplements, Volume 24, Issue Supplement_L, December 2022, Pages L29–L37, <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac114>

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

- Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879–1884.
- Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673.
- House AA. Management of heart failure in advancing CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;72:284–295.
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to Pre-diabetes Mellitus and diabetes Mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options. *Circulation* 2021;143:1157–1172.
- Whaley-Connel IA, Sowers JR. Basic science: pathophysiology: the cardiorenal metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:604–606.
- Schlieper G, Hess K, Floege J, Marx N. The vulnerable patient with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:382–390.
- Lopaschuk GD, Ussher JR. Evolving concepts of myocardial energy metabolism: more than just fats and carbohydrates. *Circ Res* 2016;119: 1173–1176.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1527–1539.
- Boonmande Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CSP, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes Status: results from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 2021;143:337–349.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1607–1618.
- Blecker S, Matsushita K, Köttgen A, Loehr LR, Bertoni AG, Boulware LE, et al. High-Normal albuminuria and risk of heart failure in the community. *Am J Kidney Dis* 2011;58:47–55.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022;145:e876–e894.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *J Card Fail* 2021;27:P387–413.

16. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
17. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
18. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, Singer A, Ngui D, Casey CG, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2019;65:14–24.
19. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66–74.
20. Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J, Tilson L, James S, Voon V, et al. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (st vincent's screening TO prevent heart failure) study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:672–679.
21. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1704–1716.
22. 2.Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44:S15–S33.
23. KDIGO 2020 Clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98:S1–S115.
24. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45:S175–S184.
25. Alfego D, Ennis J, Gillespie B, Lewis MJ, Montgomery E, Ferrès, et al. Chronic kidney disease testing among at-risk adults in the U. S. Remains low: real-world evidence from a national laboratory database. *Diabetes Care* 2021;44:2025–2032.
26. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:547–554.
27. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal is-sues about heart failure with reduced ejection fraction: A report of the American college of cardiology solution set oversight committee. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:772–810.
28. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
29. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, Cass A, Garg AX, Krum H, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1152–1161.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
31. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
32. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel IS, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
33. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
34. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380:347–357.
35. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Fitchett D, Kohler S, et al. Empagliflozin and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes Mellitus at high cardiovascular risk. *Stroke* 2017;48:1218–1225.
36. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306.
37. Greene SJ, Butler J. Primary prevention of heart failure in patients with type 2 diabetes Mellitus. *Circulation* 2019;139:152–154.
38. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008.
39. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
40. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 Inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819–829.
41. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand S, Böhm M, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation* 2021;143:298–309.
42. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020;323:1353–1368.
43. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes Care* 2021;44:586–594.
44. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Zeller C, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the Spectrum of kidney function: insights from EMPEROR-reduced. *Circulation* 2021;143:310–321.
45. Adamson C, Docherty KF, Heerspink HJL, de Boer RA, Damman K, Inzucchi SE, et al. Initial decline (“dip”) in estimated glomerular filtration rate following initiation of dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Circulation* 2022;146:438–449.
46. Vardeny O, Wu DH, Desai A, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (randomized aldactone evaluation study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:2082–2089. et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-reduced. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1397–1407.
47. Testani JM, Kimmel SE, Dries DL, Coca SG. Prognostic importance of early worsening renal function after initiation of angiotensin- converting enzyme inhibitor therapy in patients with cardiac dysfunction. *Circ Heart Fail* 2011;4:685–691.
48. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFrEF patients treated with mineralocorticoid receptor antagonists: an analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2021; 9:254–264.
49. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-reduced. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77:1397–1407.
50. Neuen BL, Oshima M, Agarwal R, Arnott C, Cherney DZ, Edwards R, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of hyperkalemia in people with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Circulation* 2022; 145:1460–1470.

51. Greene SJ, Butler J, Fonarow GC. Simultaneous or rapid sequence initiation of quadruple medical therapy for heart failure-optimizing therapy with the need for speed. *JAMA Cardiol* 2021;6:743–744.
52. Mullens W, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Skouri H, Verbrugge FH, et al. Renal effects of guideline-directed medical therapies in heart failure: a consensus document from the heart failure association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24:603–619.
53. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
54. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
55. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on Major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2018;321:69–79.
56. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergental RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.
57. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone clinical trial in macroVascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
58. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–2135.
59. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
60. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42:152–161.
61. Pitt B, Anker SD, Böhm M, Gheorghiu M, Køber L, Krum H, et al. Rationale and design of MinerAlocorticoid receptor antagonist tolerability study-heart failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. Eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2015;17:224–232.
62. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229.
63. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263.
64. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.
65. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Ruilope LM, Rossing P, Bakris GL, et al. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022;145:437–447.

Heart failure with reduced ejection fraction and the intersection of cardio-renal-metabolic medicine #CaReMe

Nikolaus Marx, Alice Y Y Cheng, Rajiv Agarwal, Stephen J Greene, Hadi Abuhantash

Abstract

Diabetes and chronic kidney disease (CKD) are important comorbidities in patients with heart failure (HF) that can complicate the clinical management and have major implications for morbidity and mortality. In addition, the presence of these comorbidities, particularly advanced CKD, is a limitation for the implementation of guideline-directed therapies in patients with HF with reduced ejection fraction (HFrEF). Though clinical trials in patients with HFrEF trials included varying percentages of patients with diabetes and/or CKD, patients with advanced CKD have been excluded in most HF studies. Thus, management recommendations for these patients often have to be extrapolated from subgroup analyses. This article summarizes pathophysiological aspects of the interaction of HFrEF, CKD, and diabetes and addresses clinical aspects for the screening of these comorbidities. Moreover, current treatment options for patients with HFrEF and CKD and/or diabetes are discussed and novel strategies such as the use of the selective mineralocorticoid receptor antagonist Finerenone are addressed.

Key words: Heart failure, HFrEF, Diabetes, CKD

Гострий інсульт у хворих на цукровий діабет: клінічна фізіологія, діагностика та особливості перебігу

Галушко О. А., Процюк О. В., Титова Т. А., Погоріла О. І., Кухарська Н. Г.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2023-2-01>

Резюме

Цукровий діабет (ЦД) є одним з факторів ризику розвитку гострого інсульту. Дія гормонів стресу протягом гострого інсульту може поглиблювати діабетичний кетоацидоз (ДКА). Існує значний збіг симптомів, ознак і результатів лабораторних досліджень при інсульті та ДКА, що часто ускладнює точну діагностику і диференціальну діагностику цих станів. У статті обговорюються особливості клініки, діагностики та перебігу гострого інсульту у хворих на ЦД, наводиться власний досвід авторів. Показано, що у хворих на гострий інсульт при супутньому ЦД достовірно частіше розвиваються порушення електролітного обміну, балансу калію, магнію та фосфатів, які потребують своєчасного виявлення та корекції. З метою точної і своєчасної діагностики ДКА у всіх хворих на гострий інсульт, що страждають на ЦД, при госпіталізації потрібно вимірювати рівень рН сироватки, бікарбонат, газу крові та аніонну різницю.

Ключові слова: інсульт, цукровий діабет, ускладнення, діабетичний кетоацидоз.

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності на цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) та смертності від інсульту, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціального забезпечення, економіку та все суспільство. В Україні, згідно з офіційною статистикою, ЦВЗ займають 2-е місце серед причин смертності, щороку стається 110–120 тис. інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку), 30–40 % хворих на інсульт помирають упродовж перших 30

днів і до 50 % – упродовж року від початку захворювання, 20–40 % хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [1].

Особливо небезпечні ускладнення виникають у тих хворих, у яких інсульт розвинувся на фоні цукрового діабету (ЦД). Зокрема, цереброваскулярні захворювання є важливими і добре відомими факторами ризику розвитку такого ускладнення ЦД як діабетичний

Галушко О. А.

д. мед. н., проф.

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Процюк О. В.

д. мед. н., проф.,

в. о. декана медичного факультету

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Титова Т. А.

к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Погоріла О. І.

к. мед. н., доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

Кухарська Н. Г.

к. мед. н., асистент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

кетацидоз (ДКА). Поширеність інсульту, як фактору ризику для ДКА, коливається в деяких дослідженнях від 1 % до 7 % [2, 3]. Очевидно, що діагностичні процедури різняться у країнах, де були проведені дослідження. У слаборозвинених країнах та країнах, що розвиваються, діагноз часто ґрунтується на очевидній клінічній симптоматиці, а не на дорожчих методиках лабораторних досліджень та нейровізуалізації. У цих умовах діагностика і терапія зосереджуються на вирішенні головної проблеми (наприклад, серцево-судинної, цереброваскулярної, хірургічної), у той час як інші розлади (зокрема, порушення вуглеводного обміну) часто ігноруються.

З іншого боку, у численних дослідженнях встановлено, що цукровий діабет є однією з основних причин і важливим фактором ризику виникнення різних форм ЦВЗ. Результати проведених широких досліджень свідчать про те, що приблизно одна третина всіх пацієнтів, які перенесли інсульт, мають діабет [4]. ЦД підвищує ризик розвитку ішемічного інсульту в 1,8–6 разів, а наявність і вираженість діабетичної ангіопатії значною мірою визначають прогноз захворювання [5].

В той же час у літературі переважно висвітлюються дані про фактори ризику та патогенез інсульту у хворих на ЦД, але недостатньо даних про особливості діагностики та клінічного перебігу гострого інсульту у хворих на ЦД, особливо у разі розвитку у цих пацієнтів гострої декомпенсації обміну речовин, зокрема — діабетичного кетацидозу.

Патофізіологічні аспекти

ДКА відносять до найбільш тяжких гострих метаболічних ускладнень діабету. У хворих на ЦВЗ інсульт-індукована стресова реакція на фоні інсулінової недостатності призводить до суттєвого збільшення в крові концентрації глюкагону (антагоніста інсуліну). Внаслідок цього різко посилюються процеси, які стимулюються глюкагоном: глікогеноліз та ліполіз; це призводить до збільшення продукції глюкози. У той же час утилізація глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною за відсутності інсуліну різко знижується. Внаслідок цих процесів виникає виражена гіперглікемія.

Посилення розпаду ліпідів (ліполіз), призводить до різкого підвищення концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові. На відміну від стану голодування, коли з жирових депо вивільнюється рівно стільки ВЖК, скільки може в якості енергії використовувати м'язова тканина, під час тяжкої інсулінової недостатності відбувається масивне неконтрольоване розщеплення власних жирів і ВЖК починають включатися у кетогенез. За інсулінової недостатності організм лише на 15 % може покривати свої енергетичні потреби шляхом окислення глюкози, оскільки нестача інсуліну блокує поглинання та окисацію глюкози м'язовою та жировою тканинами [6]. У цьому випадку 80 % енергії організм отримує шляхом окислення жирних кислот, що призводить до накопичення побічних продуктів їхнього розпаду — «кетонів тіл» (ацетону, ацетооцтової та β -оксимасляної кислот). Порушується кислотно-лужна рівновага — виникає **метаболічний ацидоз (кетацидоз)**.

Коли рівень глікемії перевищує «нирковий поріг» (8–9 ммоль/л), глюкоза починає виділятися із сечею і за законами осмосу виводить з організму велику кількість рідини (поліурія). Осмотичний діурез приводить до небезпечної дегідратації. Втрата води може скласти близько 10–15 % маси тіла. Паралельно відбуваються втрати електролітів, насамперед загального калію (до 500 ммоль). Гіпокаліємія є одною з важливих ланок метаболічних порушень при ДКА.

Таким чином, ДКА слід розглядати як взаємопов'язаний розвиток гіперглікемії, гіперкетонемії, метаболічного ацидозу, дегідратації, дисбалансу електролітів [7].

З іншого боку, численні літературні дані свідчать про те, що не тільки дія гормонів стресу протягом ЦВЗ може поглиблювати ДКА, а й власне ДКА є фактором ризику розвитку інсульту, особливо у дітей і підлітків. Існує значний ризик гострого ішемічного або геморагічного інсульту під час гострого епізоду ДКА. Системне запалення, судинні розлади, збільшення коагулопатії та ризик кровотеч, як правило, присутні при кетацидозі. Гіперглікемія і ацидоз можуть сприяти розвитку оксидативного стресу і призвести до ішемії тканин [8]. Ризик тромбозу за кетацидозу підвищується через розлади

згорання, активацію тромбоцитів, зменшення загального об'єму і швидкості кровотоку [9]. Під час початкової стадії лікування ДКА, коли відновлюється перфузія головного мозку, можуть виникати реперфузійні ушкодження. Крім того, у хворих на ДКА були зафіксовані порушення згорання крові та патологічні сироваткові рівні протеїну С, протеїну S, гомоцистеїну, і фактора фон Віллебранда [10]. У пацієнтів із ДКА часто рееструються також ендотеліальна дисфункція, порушення активації тромбоцитів, від-

носний гіпофібриноліз і активація системи згорання. Всі ці механізми погіршують мозковий кровообіг, особливо у пацієнтів старших вікових груп, та визначають особливості клінічної картини ДКА у хворих на інсульт.

Клінічні особливості

Слід зазначити, що згідно Ф. Плам, Д. Б. Познер (1986), декомпенсація ЦД може мати наступні клінічні форми: 1) діабетичний кетоацидоз, 2) гіперосмолярна кома, 3) гіпо-

Таблиця 1. Симптоми і ознаки ДКА та інсульту: збігу та відмінності (Jovanovic A. et al., 2014 [12])

Діабетичний кетоацидоз	Інсульт	Коментарі
Надмірна спрага або звичка пити багато води	Нездатність ковтати	
Часте сечовипускання	Нетримання сечі	Часте сечовипускання і нетримання сечі важко диференціювати у хворих у стані сопору / коми
Загальна слабкість	Загальна слабкість, відчуття слабкості в одній руці / нозі	
Нудота та блювання	Нудота та блювання	
Втрата апетиту	Втрата апетиту	Втрата апетиту при ДКА є результатом переважно катаболічного метаболізму, нудоти та порушень свідомості
Дезорієнтація, сонливість, ступор, кома	Дезорієнтація, сонливість, ступор, кома	Зміни психічного стану можна побачити за легкого та помірною ДКА; більш суттєве порушення свідомості характерно для помірною та тяжкого ДКА
Головний біль	Головний біль	
Задишка; збільшення частоти дихання, тип Куссмауля	Збільшення або зменшення частоти дихання; аномальні види дихання, тип Чейн-Стокса	Дихальні патерни можуть бути схожими і відзначитися при обох захворюваннях
Суха шкіра	Шкіра може бути сухою або вологою	Зневоднення може статися за відсутності доступу до води або у разі інтенсивного використання осмотичних діуретиків
Сухість у роті	Часто сухість у роті	
Збільшення частоти серцевих скорочень	Збільшення частоти серцевих скорочень	
Низький артеріальний тиск	В основному високий артеріальний тиск, іноді низький	
Характерний фруктовий запах при диханні (запах ацетону)	Різні види запаху при диханні не рідкість	Фруктовий запах дихання іноді важко розпізнати. Крім того, запах, що з'являється після прийому різних фруктів, може імітувати характерний запах ДКА
Високий рівень глюкози в крові	Високий рівень глюкози в крові у пацієнтів з діабетом	Через вплив контрінсулярних гормонів
Високий рівень кетонів в сироватці та сечі	Помірно високий рівень кетонів в сечі у пацієнтів з діабетом, при зловживанні алкоголем, голодуванні	
Низький рН сироватки (<7,3)	рН сироватки, зазвичай, нормальний	
Низький рівень бікарбонатів сироватки (<15 ммоль/л)	Рівень бікарбонатів сироватки, зазвичай, нормальний	
Збільшений аніонний проміжок (>12)	Аніонний проміжок, зазвичай, <12	

глікемія, 4) лактатацидоз, 5) набряк мозку і лікворний ацидоз (**енцефалопатична форма ДКА**) [11].

Енцефалопатична форма частіше спостерігається у осіб похилого віку. Клініка нагадує геморагічний інсульт, який і сам по собі може обумовлювати виникнення діабетичної коми. Енцефалопатична форма гіперкетонемічної коми частіше всього є «завершальним акордом» діабетичної коми. Вона відрізняється глибокими порушеннями функції головного мозку, в тому числі довгастого: зіниці звужені, корнеальні рефлекси відсутні, дихання Куссмауля переходить у поверхневе, АТ прогресивно знижується. Результат цієї форми, зазвичай, летальний [11].

Дуже цікавим є той факт, що існує значний збіг симптомів, ознак і результатів лабораторних досліджень при інсульті та ДКА, головні з яких підсумовані в табл.1.

Можна припустити, що подібність симптомів двох станів під час клінічного обстеження може дезорієнтувати лікаря, а правильна інтерпретація симптоматики часто є складною, особливо у літніх і менш комунікативних пацієнтів. Наявність енцефалопатичної форми декомпенсації вуглеводного обміну вимагає від лікаря проведення ретельного діагностичного пошуку та диференціальної діагностики порушень мозкового кровообігу у хворих на ЦД.

Діагностика

При госпіталізації у всіх пацієнтів з ЦД, які страждають на інсульт (у тому числі у хворих з раніше встановленим діабетом) для своєчасної діагностики вираженого (наприклад, рН <7,25; бікарбонат <15 ммоль/л) або

м'якого/компенсованого діабетичного кетоацидозу (рН, 7,25–7,35; бікарбонат 15-22 ммоль/л) повинні бути визначені рівні рН, бікарбонату і газів крові. Депресія дихання може ще більше ускладнити диференціальну діагностику між респіраторними і метаболічними причинами ацидозу. У таких випадках може бути корисним вимірювання рівню аніонного проміжку.

Внаслідок інсульт-індукованого стресу рівень глюкози підвищений у більшості пацієнтів із ЦД. Крім того, слід зауважити, що рівні рН, бікарбонату й аніонного проміжку у діабетичних пацієнтів з інсультом рутинно не визначаються. Тому значне число випадків кетоацидозу у хворих з гострим інсультом може залишатися непоміченим.

Власний досвід

Проведено аналіз даних клінічних, лабораторних і інструментальних методів дослідження у 416 пацієнтів з гострим інсультом (ГІ), які знаходились на лікуванні у КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». Хворі досліджувалися у трьох групах: 1) хворі з встановленим до початку інсульту ЦД, 2) хворі з вперше виявленим ЦД та 3) хворі без ЦД. Були проаналізовані частота виявлення різних порушень вуглеводного обміну, електrolітних порушень, особливості діагностики та перебігу, піддатливість до терапії та необхідність оптимізації методів лікування.

Основні характеристики та антропометричні показники хворих у групах дослідження представлено у таблиці 2.

Виявилось, що серед хворих на ГІ було виявлено 258 хворих без ЦД, 110 хворих на ЦД типу 2 і 48 хворих зі станами пе-

Таблиця 2. Загальна характеристика та антропометричні показники хворих у групах дослідження

Показник	Групи дослідження		
	1	2	3
Кількість пацієнтів, n	110	48	258
ЦД, тип або наявність	2 тип	Вперше виявлений	немає
Тривалість перебігу ЦД, роки	8,6±4,3	0	-
Вік, роки	62,6±9,7	61,8±8,6	59,6±11,7
Стать, ч/ж	47/63	19/29	116/142
Зріст, см	170,8±8,7	172,4±10,3	171,9±9,7
Вага, кг	78,3±11,8	80,9±8,7	81,3±17,3
ІМТ, кг/м ²	26,8±1,7	27,2±1,3	27,51±2,1

реддіабету (порушеною толерантністю до глюкози або гіперглікемією натще). Таким чином, у нашому дослідженні виявилось, що хворі з різними видами порушень вуглеводного обміну становили 37,9 % серед усіх пацієнтів з ГІ.

У обстежених хворих виявляли також порушення водно-електролітного обміну. Найбільш часто виникав дисбаланс обміну натрію і калію. Так, гіпокаліємія (рівень K^+ <3,5 ммоль/л) зустрічалася більше ніж у кожного третього (>33,3 %) пацієнта із супутнім наявним або вперше виявленим ЦД, тоді як у хворих без ЦД вона реєструвалася лише в 15,1 % випадків. Ця різниця набула рівню статистичної достовірності. Також достовірно частіше у хворих без ЦД реєструвалися нормальні показники каліємії (83,4 % проти 60,4 % і 58,2 % у групах діабету).

Інша непересічна особливість виникла у хворих із вперше виявленим ЦД. Так, у цих пацієнтів достовірно частіше виникала гіпонатріємія (27,9 % проти 17,5 % у пацієнтів без ЦД), і відповідно, кількість хворих без порушень обміну натрію становила 51,2 %, тоді як у хворих без ЦД цей показник становив 68,7 % ($p < 0,05$). Цікаво, що частота порушень обміну калію і натрію були вище у групі з вперше виявленим ЦД, ніж у групі хворих з раніше встановленим ЦД, хоча достовірної різниці між цими групами не було.

Гіпомагніємія (менше 0,8 ммоль/л) спостерігалася у 28 хворих (10,8 %) на ГІ без вуглеводних порушень та у 63 хворих (39,8 %) на ГІ із супутнім ЦД, що склало високо достовірну різницю ($p < 0,01$). Гіпофосфатемія (рівень фосфату менше 0,8 ммоль/л) була виявлена у 9 хворих на ГІ без ЦД (3,48 %) та у 24 хворих (15,2 %) на ГІ із супутнім або вперше виявленим ЦД ($p < 0,05$). Корекцію виявлених порушень обміну магнію і фосфору ми проводили препаратами магнію (магнію сульфат в добовій дозі 0,05–0,1 г/кг маси тіла) та розчинами, що містять фосфати (зокрема, парентеральним розчином, який містить 75 мг/мл D-фруктозо-1,6-дифосфornoї кислоти, що еквівалентно 0,47 мг-екв/мл фосфору). Для лікування тяжкої гіпофосфатемії ми застосовували по 50 мл зазначеного розчину двічі на добу (у перший

день) та ще 50 мл на другий день лікування. Після проведеної корекції зазначеними препаратами рівень магніємії та фосфатемії стабілізувався, що відбулося одночасно з покращенням стану пацієнтів та ступеню неврологічного дефіциту.

Профілактикою ДКА як чиннику розвитку гострого інсульту, а також інших гострих та хронічних (пізніх) ускладнень цукрового діабету, є своєчасна та постійна компенсація ЦД, що можлива завдяки циклічності пацієнт-орієнтованого контролю глікемії у пацієнта з ЦД [13]. Цей принцип реалізується через індивідуальний підхід до пацієнта; увагу лікаря до специфічних чинників, які впливають на вибір антигіперглікемічної терапії; прийняття спільного рішення з пацієнтом щодо плану лікування; забезпечення моніторингу результатів лікування та підтримки пацієнта, перегляду та погодження оновленого плану ведення [13]. Дотримання зазначених рекомендацій при наданні первинної медичної допомоги дозволить досягти мети лікування ЦД, а саме, запобігти ускладненням ЦД та оптимізувати (покращити) якість життя пацієнтів.

Висновки

Дія гормонів стресу протягом гострого інсульту може поглиблювати діабетичний кетоацидоз, водночас, під час гострого епізоду кетоацидозу значно збільшується ризик виникнення гострого ішемічного або геморагічного інсульту.

Існує значний збіг симптомів, ознак і результатів лабораторних досліджень при інсульті і діабетичному кетоацидозі, що часто ускладнює точну діагностику і диференціальну діагностику цих станів.

З метою точної і своєчасної діагностики діабетичного кетоацидозу у всіх хворих на гострий інсульт, що страждають на цукровий діабет, при госпіталізації потрібно вимірювати рівень рН сироватки, бікарбонат, газу крові та аніонну різницю.

У хворих на гострий інсульт при супутньому цукровому діабеті достовірно частіше розвиваються порушення електролітного обміну, балансу калію, магнію та фосфатів, які потребують своєчасного виявлення та корекції.

Циклічність пацієнт-орієнтованого контролю глікемії у пацієнта із цукровим діабетом дозволяє запобігти розвитку діабетичного кетоацидозу як чиннику розвитку гострого інсульту.

Література

1. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА. Адапована клінічна настанова. К.: Видавель Д.В.Гуляєв, 2012. – 144 с.
2. Currò CT, Fiume G, Cotroneo M, et al. Ischemic stroke and reperfusion therapies in diabetic patients. *Neurol Sci.* 2022 Jul;43(7):4335-4348. doi: 10.1007/s10072-022-05935-x.
3. Husain SS, Javed MR, Ali SA. Diabetic ketoacidosis; the precipitating entities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Professional Medical Journal.* 2011;18(1):80–82.
4. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig.* 2019 May;10(3):780-792. doi: 10.1111/jdi.12932.
5. Мала енциклопедія ендокринолога / За ред. М.Д.Тронька, О.В.Большової, С.М.Ткача. – К.: Медицина, 2022. – 424 с.
6. Галушко О.А. Особливості виникнення та перебігу електролітних порушень в гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. *Медицина неотложных состояний.* 2017, №1(80): 87-92.
7. Шлапак І.П., Маньковський Б.М., Галушко О.А., Кондрацька І.М. Інфузійна терапія в практиці лікаря-ендокринолога. – К., 2016. – 294 с.
8. Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Wong AM, Hsia SH. Occult infarct with acute hemorrhagic stroke in juvenile diabetic ketoacidosis. *Brain Dev.* 2008 Jan;30(1):91-3. doi: 10.1016/j.braindev.2007.06.001.
9. Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: Review of the literature and a proposed pathophysiologic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes.* 2021 Mar;22(2):148-160. doi: 10.1111/pedi.13152.
10. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* 2001 Jul;85(1):16-22. doi: 10.1136/adc.85.1.16.
11. Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma / J. B. Posner, C. B. Saper, N. D. Schiff, F. Plum / 4th ed. – Oxford: University Press, 1986. – 402 p.
12. Jovanovic A, Stolic RV, Rasic DV, Markovic-Jovanovic SR, Peric VM. Stroke and diabetic ketoacidosis--some diagnostic and therapeutic considerations. *Vasc Health Risk Manag.* 2014 Apr 8;10:201-4. doi: 10.2147/VHRM.S59593.
13. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes Association Downloaded from <http://diabetesjournals.org/clinical/article-pdf/doi/10.2337/cd22-as01/635672/cd22as01.pdf> by guest on 13 January 2022.

Acute stroke in patients with diabetes mellitus: clinical physiology, diagnosis and course features

Halushko O.A., Protsiuk O.V., Tytova T.A., Pohorila O.I., Kukharska N.G.

Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Diabetes mellitus is one of the risk factors for the development of acute stroke. The effects of stress hormones during an acute stroke can exacerbate diabetic ketoacidosis (DKA). There is a significant overlap of symptoms, signs, and laboratory test results in stroke and DKA, which often complicates accurate diagnosis and differential diagnosis of these conditions. The article discusses the features of the clinic, diagnosis and course of an acute stroke in patients with diabetes mellitus, and the authors' own experience is given. It has been shown that patients with acute stroke with concomitant diabetes mellitus develop disorders of electrolyte metabolism, potassium, magnesium and phosphate balance, which require timely detection and correction. In order to accurately and timely diagnose DKA in all acute stroke patients suffering from diabetes, serum pH, bicarbonate, blood gases, and anion difference should be measured upon admission.

Key words: stroke, diabetes mellitus, complications, diabetic ketoacidosis

Цукровий діабет. Клінічна настанова, заснована на доказах

Міністерство охорони здоров'я України
Державне підприємство «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України»
Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України

Цукровий діабет належить до числа найбільш поширених захворювань людини. В різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4-7 % від загальної популяції. З віком захворюваність на цукровий діабет збільшується і після 65-ти років досягає 10-15 %. Поширеність цукрового діабету у світі має суттєву тенденцію до збільшення. Порівняння поширеності цукрового діабету свідчить, що у розвинутих країнах значний приріст діабету прогнозується на 2030 рік у людей старших 65-ти років; у той же час для країн, які розвиваються, властиве збільшення числа хворих на діабет у віці 45-64 років. Сьогодні у світі нараховується 371 млн хворих, а до 2025 року очікується 552 млн хворих на цукровий діабет. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих.

Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Американської діабетичної асоціації American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту — Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. КН «Цукровий діабет» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

7. Діабетичні технології: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Діабетичні технології — це термін, що використовується для опису обладнання, пристроїв та програмного забезпечення, які пацієнти із цукровим діабетом використовують для контролю власного стану — від способу

життя до рівня глюкози в крові. Історично діабетичні технології поділялися на дві основні категорії: введення інсуліну шприцом, ручкою або помпою та моніторинг рівня глюкози в крові, який оцінювали за допомогою глюкометра або постійного моніторингу. Зовсім нещодавно діабетичні технології розширилися, включивши гібридні пристрої, які одночасно

Прим. ред.: Продовження. Початок у №1, 2023 журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром.

контролюють глюкозу та доставляють інсулін (деякі навіть автоматично), а також програмне забезпечення, яке забезпечує підтримку самоконтролю цукрового діабету. Діабетичні технології в поєднанні з освітою та спостереженням з боку медичного персоналу можуть покращити життя та здоров'я людей із цукровим діабетом; однак складність і швидка зміна їх кількості може бути перешкодою для їх застосування пацієнтом та медичними працівниками.

Рекомендація

7.1 Використання технологій повинно бути індивідуалізованим залежно від потреб та побажань пацієнта, рівня його навичок та доступності пристроїв. **Е**

Технології швидко змінюються, проте не існує єдиного підходу до їх використання у людей, які страждають на цукровий діабет. Медичне страхування інколи відстає від доступності пристроїв, зацікавленості пацієнтів та готовності до змін, а медичні працівники можуть мати проблеми із відслідковуванням доступних новітніх технологій. Некомерційні веб-сайти можуть допомогти медичним працівникам та пацієнтам прийняти рішення щодо первинного вибору пристроїв. Інші джерела інформації, включаючи працівників медичної сфери та виробників обладнання, можуть допомогти особам із цукровим діабетом вирішити їхні проблеми із використанням технологій.

Самоконтроль рівня глюкози крові (СКГК)

Рекомендації

7.2 Більшість пацієнтів, які застосовують інтенсивні схеми інсулінотерапії (багатократне дозування інсуліну або терапія інсуліновою помпою), мають проводити СКГК перед прийомом їжі та перекусами, фізичним навантаженням, у випадках підозри гіпоглікемії, після лікування низького рівня глюкози крові до досягнення нормоглікемії і перед виконанням важливих завдань, таких як керування автомобілем. **В**

7.3 Медичні працівники повинні знати про різницю точності вимірювання глікемії глюкометрами, застосовувати слід лише затверджені FDA глюкометри з перевіреною точністю, не слід використовувати простро-

чені смужки, а лише придбані в аптеці або у ліцензованого дистриб'ютора. **Е**

7.4 СКГК, призначений в рамках широкої освітньої програми з самоконтролю діабету, може допомогти прийняти рішення щодо лікування та / або самопомоги для пацієнтів, які виконують ін'єкції інсуліну рідко. **В**

7.5 Хоча не всі дослідження СКГК у пацієнтів, які не застосовують інсулін, продемонстрували клінічно значуще зниження рівня HbA1c, воно може бути корисним при зміні дієти, фізичної активності та / або схеми лікування (особливо при призначенні препаратів, які можуть спричинити гіпоглікемію) разом із програмою корекції лікування. **Е**

7.6 При призначенні СКГК переконайтеся, що пацієнти отримують постійні інструкції та регулярно оцінюють методику, результати та доцільність використання отриманих даних, включаючи завантаження / обмін даними (якщо це можливо), отриманих за допомогою пристроїв самоконтролю, для коригування терапії. **Е**

7.7 Медичні працівники повинні знати про препарати та фактори, такі як високі дози вітаміну С та гіпоксемія, які можуть перешкоджати точності вимірювання глюкози та лікуванню пацієнта, як зазначено. **Е**

Основні клінічні дослідження у пацієнтів, які використовували інсулін, включали СКГК як частину багатофакторних втручань, щоб продемонструвати переваги інтенсивного глікемічного контролю діабету (1). Таким чином, СКГК є невід'ємним компонентом ефективної терапії пацієнтів, які приймають інсулін. Протягом останніх років безперервний моніторинг рівня глюкози крові (БМРГК) став методом оцінки рівня глікемії (обговорюється нижче). Моніторинг глюкози дозволяє пацієнтам оцінити їх індивідуальну реакцію на терапію, безпечність досягнення глікемічних цілей. Інтеграція результатів у лікування діабету може бути корисною для визначення особливостей харчування та фізичної активності, запобігання гіпоглікемії, коригування ліків (особливо доз інсуліну). Конкретні потреби та цілі пацієнта повинні визначати частоту СКГК та терміни або розгляд використання БМРГК.

Стандарти точності

Усі сертифіковані глюкометри відповідають вимогам FDA щодо точності вимірювання, забезпечуючи надійні дані для контролю діабету. На сьогодні існує декілька стандартів точності глюкометрів, але два найбільш використовувані – це стандарти Міжнародної організації зі стандартизації (ІСО) (ІСО 15197:2013) та FDA. Поточні стандарти ІСО та FDA порівнюються в таблиці 7.1. У Європі глюкометри, що присутні на ринку, повинні відповідати ІСО. У США глюкометри повинні відповідати стандарту, згідно з яким вони були затверджені, але це може бути і не поточний стандарт. Більше того, контроль точності глюкометрів залишається за виробником і не перевіряється незалежною стороною.

Пацієнти вважають, що їхні глюкометри точні, оскільки вони затверджені FDA, але це часто не так. Існує істотна різниця в точності широко використовуваних систем моніторингу глюкози в крові (2, 3). Програма спостереження за системою моніторингу глюкози в крові

Diabetes Technology Society надає інформацію про ефективність пристроїв, що використовуються для СКГК (<https://diabetestech.org/спостереження>). В одному аналізі лише 6 з 18 глюкометрів відповідали стандарту точності (4). Є одніми

дослідження, в яких були виявлені переваги для окремих систем моніторингу, але небагато з них порівнюють їх напряму. Деякі характеристики системи моніторингу, такі як використання проколюючих пристроїв, які є менш болючими (5), і здатність повторно наносити кров на смужку з недостатньою кількістю початкових зразків, також можуть бути корисними для пацієнтів (6) і можуть зробити СКГК менш обтяжливим.

Підроблені смужки

Пацієнтам не слід рекомендувати купувати або перепродавати власні або вторинні тест-смужки, оскільки вони можуть давати неправильні результати. Тільки невідкриті та непроточені флакони з тест-смужками слід використовувати для забезпечення точності СКГК.

Оптимізація СКГК

Правильність використання СКГК залежить від приладу та користувача, тому важливо оцінювати техніку контролю як на початку, так і через регулярні проміжки часу. Оптиміальне застосування СКГК вимагає належного перегляду та інтерпретації даних як пацієнтами, так і медичним персоналом, що забезпечує ефективне і своєчасне використання отриманих даних. У пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу

Таблиця 7.1. Порівняння стандартів точності вимірювача рівня глюкози в крові ISO 15197:2013 та FDA

Налаштування	FDA	ISO 15197:2013
Домашнє використання	95 % в межах 15 % для всієї глюкози крові в допустимому діапазоні глюкози в крові†	95 % у межах 15 % для глюкози в крові 100 мг/дл
	99 % в межах 20 % для всієї глюкози крові в допустимому діапазоні глюкози в крові†	95 % у межах 15 мг/дл для глюкози в крові 100 мг/дл
Використання в стаціонарі	95 % в межах 12 % для рівня глюкози в крові 75 мг/дл	99 % в області А або В сітки консенсусних помилок‡
	95 % у межах 12 мг/дл для глюкози крові 75 мг/дл	
	98 % в межах 15 % для рівня глюкози крові 75 мг/дл	
	98 % у межах 15 мг/дл для глюкози крові 75 мг/дл	

Примітки: FDA - Управління з контролю за продуктами і ліками США; ISO - Міжнародна організація зі стандартизації. Щоб перетворити мг/дл в ммоль/л, див. <http://endmemo.com/medical/unitconvert/Glucose.php>.

†Діапазон значень глюкози в крові, для яких глюкометр був доведено точний і надасть показання (окрім низьких, високих або помилкових).

‡Величини за межами «клінічно прийнятних» областей А і В вважаються «поганими» показаннями і можуть бути небезпечним для використання для прийняття терапевтичних рішень.

існує кореляція між більшою частотою СКГК і нижчим рівнем HbA1c (7). Пацієнти, які перевіряють рівень глюкози в крові принаймні один раз на день, часто повідомляють, що не вживають жодних заходів, коли результати СКГК є зависокими або заниженими (8). Пацієнтів слід навчити використовувати дані СКГК для корекції прийому їжі, виконання фізичних вправ або зміни фармакологічної терапії для досягнення конкретних цілей. На даний час деякі прилади надають рекомендації користувачеві в режимі реального часу під час моніторингу рівня глюкози (9), тоді як інші можна використовувати як частину інтегрованих платформ (10).

Потребу та частоту у СКГК слід переглядати під час кожного візиту пацієнта для того, щоб уникнути надмірної частоти СКГК, особливо якщо отримані дані не використовуються ефективно (8, 11, 12).

Пацієнти на інтенсивних схемах інсулінотерапії

СКГК особливо важливе для пацієнтів на інсулінотерапії для контролю та запобігання гіпо- та гіперглікемії. Більшість пацієнтів, які використовують інтенсивні схеми інсулінотерапії (багаторазові щоденні ін'єкції або терапія інсуліновою помпою), слід заохочувати оцінювати рівень глюкози за допомогою СКГК (та / або БМРГК) перед їжею та перекусами, перед сном, іноді після їжі, перед фізичними вправами, при підозрі на низький рівень глюкози в крові, після лікування гіпоглікемії до досягнення нормоглікемії, а також до та під час виконання таких важливих завдань, як керування автомобілем. Для багатьох пацієнтів, які використовують СКГК, це вимагатиме визначення глікемії до 6-10 разів на день, хоча індивідуальні потреби можуть відрізнятися. Дослідження бази даних майже 27 000 дітей та підлітків із цукровим діабетом 1 типу показало, що після корекції множинних факторів, які збільшували щоденну частоту СКГК, відбувалося зниження рівня HbA1c (-0,2 % на додаткову перевірку на день) та виникала менша кількість гострих ускладнень (13).

Пацієнти, які використовують базальний інсулін та/або пероральні препарати

Існує недостатньо доказів щодо того, коли призначати СКГК та як часто необхідний моніторинг пацієнтам, які отримують інсу-

лін, проте не застосовують інтенсивні схеми інсулінотерапії, наприклад, пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, які використовували пероральні препарати та/або базальний інсулін. Однак для пацієнтів, які використовують базальний інсулін, оцінка глікемії натще за допомогою СКГК для коригування дози і досягнення цільових показників рівня глюкози в крові призводить до зниження рівня HbA1c (14, 15).

У людей із цукровим діабетом 2 типу, які не використовують інсулін, рутинний моніторинг глюкози може мати обмежені клінічні переваги. Деякі дослідження продемонстрували обмежені позитивні результати на перебіг цукрового діабету у таких хворих (16-19). Однак, для деяких осіб моніторинг глюкози допоможе зрозуміти вплив дієти, фізичної активності та прийому препаратів на їх захворювання. Моніторинг глюкози також може бути корисним для оцінки гіпоглікемії, рівня глюкози під час інтеркурентних захворювань або розбіжностей між вимірним рівнем HbA1c та рівнем глюкози, коли результат конкретного HbA1c не може бути достовірним. Це особливо ефективно для зміни схеми лікування. У 1-річному дослідженні з включенням пацієнтів, що не отримували інсулін, із субоптимальною початковою глікемією, група, яка навчалася структурованому СКГК (задокументований збір даних використовувався щоквартально, щоб інтерпретувати семиточкові профілі СКГК, взятих протягом 3 днів поспіль), знизила рівень свого HbA1c на 0,3 % у порівнянні з контрольною групою (20). Випробування СКГК один раз на добу, яке включало зворотній зв'язок із пацієнтами за допомогою обміну повідомленнями, не виявило клінічно чи статистично значущого зниження HbA1c за 1 рік (19). Метааналізи свідчать про те, що СКГК може знизити рівень HbA1c на 0,25-0,3 % через 6 місяців (21-23), але ефект послаблюється через 12 місяців (21). Зниження рівня HbA1c було більшим (20,3 %) у випробуваннях, де для коригування терапії використовували структуровані дані СКГК, але рівні HbA1c значно не змінювались без корекції терапії (23). Ключовим моментом є те, що проведення лише СКГК не знижує рівень глюкози в крові. Інформація отримана з його допомогою повинна бути інтегрована у клінічний план лікування та самоконтролю.

Неточність глюкометрів

Незважаючи на те, що багато глюкометрів добре функціонують за різних обставин, медичний персонал та пацієнти, які страждають на цукровий діабет, повинні знати фактори, які погіршують їх точність. Показники приладів, які видаються невідповідними клінічній реальності, повинні бути перевірені повторним тестуванням або тестуванням в лабораторії. Медичний персонал, який перебуває у відділеннях інтенсивної терапії, повинен особливо усвідомлювати ризик неправильних показників глюкометрів, і, якщо є сумніви, використовувати дані лабораторних аналізів. Деякі прилади показують повідомлення про помилки, якщо показники можуть бути хибними (24).

Таблиця 7.2. Речовини, які заважають вимірюванню рівня глюкози

Монітори глюкозооксидази:

- Сечова кислота
- Галактоза
- Ксилоза
- Ацетамінофен
- L-ДОПА
- Аскорбінова кислота

Монітори глюкозодегідрогенази
Ікодекстрин (використовується при перитонеальному діалізі)

Кисень. На сьогодні доступні глюкометри використовують ферментативну електрохімічну реакцію, пов'язану з глюкозооксидазою або глюкозодегідрогеназою (25). Сенсори із глюкозооксидазою чутливі до доступного кисню, і їх слід використовувати лише для вимірювання глюкози у капілярній крові з нормальним насиченням киснем. Ви-

сокий тиск кисню (тобто в артеріальній крові або при кисневій терапії) може призвести до помилково низьких показників глюкози, а низький тиск (наприклад, висота над рівнем моря, гіпоксія або венозна кров) можуть призвести до хибно високих показників глюкози. Монітори на основі глюкозодегідрогенази не чутливі до кисню.

Температура. Оскільки вищезгадані електрохімічні реакції чутливі до впливу температури, усі апарати мають температурний діапазон (25). Більшість з них не будуть працювати, якщо температура неприйнятна, а інші покажуть повідомлення про хибність результатів.

Сторонні речовини. Існує кілька фізіологічних та фармакологічних речовин, які заважають адекватному вимірюванню глюкози. Більшість з них впливають лише на системи з глюкозооксидазою (25). Вони наведені в таблиці 7.2.

Пристрої безперервного моніторингу глюкози

Визначення типів пристроїв БМРГК див. у таблиці 7.3.

Рекомендації

7.8 При призначенні пристроїв для БМРГК необхідно відповідне навчання, тренування та підтримка пацієнтів для їх оптимального застосування. Пацієнти, які використовують пристрої БМРГК, повинні мати можливість самостійно контролювати рівень глюкози в крові, щоб відкалібрувати пристрій БМРГК та/або перевірити показники, якщо вони не відповідають їх симптомам. **В**

Таблиця 7.3. Пристрої безперервного моніторингу глюкози крові (БМРГК)

Тип БМРГК	Опис
Безперервний моніторинг рівня глюкози в режимі реального часу	БМГ системи, які вимірюють та зберігають рівень глюкози безперервно та без запиту
Періодичне сканування безперервного моніторингу рівня глюкози	Системи БМГ, які безперервно вимірюють рівень глюкози, але відображають значення глюкози лише під час використання зчитувача або смартфона
Професійні БМРГК	БМГ прилади, які встановлюються на пацієнта в кабінеті лікаря і носяться протягом певного періоду часу (зазвичай 7-14 днів). Дані можуть бути невидимими або видимими для пацієнта, що носить пристрій. Дані використовуються для оцінки глікемії та зміни показника глікемії протягом усього часу. Ці пристрої не належать пацієнту — це пристрої на базі клініки, на відміну від пристроїв rtCGM/isCGM, що належать пацієнту.

- 7.9** При правильному використанні приладів БМРГК в режимі реального часу (рчБМРГК), разом із багаторазовими щоденними ін'єкціями та безперервною підшкірною інфузією інсуліну **A** та іншими формами інсулінотерапії, **C** є ефективним методом для зниження, та/або підтримки рівня HbA1c, та/або зменшення ризику гіпоглікемії у дорослих та молодих людей з цукровим діабетом.
- 7.10** При правильному застосуванні приладів БМРГК з ретроспективною звітністю (рзБМРГК) разом із багаторазовими щоденними ін'єкціями, та безперервною підшкірною інфузією інсуліну, **B** та іншими формами інсулінотерапії **C** можуть знизити рівень HbA1c та/або зменшити ризик гіпоглікемії у дорослих та молодих людей з цукровим діабетом та замінити СКГК.
- 7.11** У пацієнтів, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції та безперервну підшкірну інфузію інсуліну, пристрої рчБМРГК слід використовувати якомога частіше, принаймні раз на 8 годин, для отримання максимальної користі. **A**
- 7.12** Якщо застосовувати БМРГК, як допоміжний засіб для пре- та постпрандіального самоконтролю глікемії, постійний моніторинг глюкози може допомогти досягти цілей HbA1c при вагітності на фоні цукрового діабету. **B**
- 7.13** Використання професійного БМРГК та/або рчБМРГК або пзБМРГК може бути ефективним для виявлення та корекції гіпер-, гіпоглікемії та покращення рівня HbA1c у людей із цукровим діабетом на цукрознижувальних препаратах та базальних схемах інсулінотерапії. **C**
- 7.14** Шкірні реакції, спричинені подразненням або алергією, повинні бути вчасно оцінені та усунені для успішного використання пристроїв. **E**
- 7.15** Люди, які користуються пристроями безперервного моніторингу глюкози, повинні мати постійний доступ через сторонніх платників. **E**
- БМРГК вимірює інтерстиціальну глюкозу (яка добре корелює з глюкозою в плазмі, хоча показники можуть затримуватися, якщо рівень глюкози швидко зростає або знижується). Існує два основних типи пристроїв БМРГК: ті, що належать користувачеві, з відкритими даними та призначені для частого/постійного використання (рчБМРГК) та БМРГК ті, що належать і застосовуються в клініці та надають сліпі або відкриті дані протягом дискретного періоду часу (професійні БМРГК). У таблиці 7.3 наведено визначення типів пристроїв БМРГК. Для пристроїв, які надають пацієнтам відкриті дані, більшість опублікованих РКД виконувались за допомогою пристроїв рчБМРГК, які мають сигнали тривоги та попередження при гіпо- та гіперглікемічних станах. Результати РКД, в основному, були позитивними, у них не відрізнялися рівні HbA1c та/або частота епізодів гіпоглікемії, за умови що учасники регулярно використовували прилади (26-29). Ці апарати забезпечують постійну передачу показників глюкози на смартфон чи зчитувальний пристрій, який пацієнт та/або доглядач може переглядати. Важко визначити наскільки сильно потрібно проводити пальцем по екрану для отримання результату в поєднанні з відсутністю сигналів тривоги та оповіщення, питання з точки зору результатів, хоча і результати з цих пристроїв рчБМРГК не продемонстрували постійного покращення показників глікемії (30). Однак, дані зі спостережних досліджень (без контрольної групи для порівняння) свідчать про покращення рівня HbA1c (31). Існує одне невелике дослідження у пацієнтів з високим ризиком розвитку гіпоглікемії, яке порівнювало рчБМРГК з пзБМРГК (32). Дослідження показало зменшення часу, проведеного у гіпоглікемії, при використанні рчБМРГК порівняно з пзБМРГК. Найновіша версія системи пзБМРГК має додаткове попередження про високий або низький рівень глюкози (без можливості передавати прогностичні сповіщення), але все одно вимагає проведення по екрану, щоб побачити рівень глюкози та тенденцію глікемії, а даних РКД не вистачає для встановлення їх додаткових переваг. Цей пристрій (FreeStyle Libre 2) та один з рчБМРГК (Dexcom G6) призначені, як пристрої інтегрованого безперервного контролю глюкози (іБМРГК) (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/класифікація.cfm?id5682>). Це вищий стандарт, встановлений FDA, тому ці пристрої можуть бути надійно інтегровані з іншими цифровими

пристроями, включаючи автоматизовані системи дозування інсуліну.

Деякі системи рчБМРГК вимагають калібрування користувачем, яке відрізняється за частотою залежно від пристрою. Крім того, для деяких систем БМРГК FDA пропонує використання СКГК для прийняття рішень щодо лікування. Пристрої БМРГК, які потребують перевірки за допомогою СКГК, називаються «додатковими», а ті, що не вимагають, «самостійними». РКД із 226 дорослих припустило, що пристрій для БМРГК можна використовувати безпечно та ефективно без регулярного підтвердження даних СКГК у пацієнтів з добре контрольованим діабетом 1 типу та низьким ризиком важкої гіпоглікемії (33). Два пристрої БМРГК схвалені FDA для прийняття рішень щодо лікування без підтвердження або калібрування за допомогою СКГК (34, 35). Для пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, які застосовують рчБМРГК, важливим предиктором зниження рівня HbA1c для всіх вікових груп була частота використання сенсорів (26). У цьому дослідженні загальне використання рчБМРГК було найвищим у осіб у віці ≥ 25 років (у яких спостерігалось найбільше покращення рівня HbA1c) і нижчим у молодших вікових групах.

Велика кількість даних, наданих БМРГК, робить можливим більш детально проаналізувати параметри пацієнтів, ніж це було можливо раніше, надаючи додаткову інформацію для сприяння досягненню глікемічних цілей. Запропоновано різноманітні показники (27), які обговорюються в розділі 6 «Глікемічні цілі» (<https://doi.org/10.21337/dc21-S006>). Пристрої БМРГК мають важливе значення для створення амбулаторного глікемічного профілю (АГП) та надання даних про час у діапазоні TIR, відсоток часу, проведеного вище і нижче діапазону, та варіабельність глікемії (36). Доступ до апаратів БМРГК слід розглядати на початку діагностики цукрового діабету, що вимагає лікування інсуліном (37, 38). Це дозволяє ретельно відстежувати рівень глюкози з коригуванням дозування інсуліну та модифікації способу життя і усуває потребу частого СКГК. Перерва у використанні БМРГК пов'язана з погіршенням показників глікемії (39); тому людям, які перебувають на БМРГК, важливо мати постійний доступ до пристроїв.

Освіта та навчання

Загалом, жоден пристрій, який використовується для лікування діабету, не працює оптимально без навчання пацієнтів, тренінгу та подальшого спостереження медичним персоналом. Компанії-виробники пристроїв пропонують інструкції, навчальні відео та друковані матеріали щодо їх використання. Пацієнти відрізняються між собою залежно від навичок використання технологій, а деякі воліють особисте навчання та підтримку. Показано, що програми, що передбачають навчання та підтримку, покращують результати як для дорослих, так і для дітей, які використовують пзБМРГК (40-42). Особи, які використовують пристрої для БМРГК, також повинні пройти навчання щодо застосування СКГК, використання приладів БМРГК, які потребують калібрування, якщо значення БМРГК здаються невідповідними симптомам, а також якщо пристрій БМРГК виходить з ладу або стає недоступним.

Використання пристрою рчБМРГК у дорослих та дітей із діабетом

Існують дані, що підтверджують ефективність використання рчБМРГК у дорослих та дітей, як при багаторазових щоденних ін'єкціях (БЩІ), так і при безперервних підшкірних інфузіях інсуліну (БПІ). Це доведено в дослідженнях, як у людей, що страждають на цукровий діабет 1 типу, так і у тих, хто страждає на цукровий діабет 2 типу, хоча дані щодо останніх в основному стосуються дорослих.

Існує чотири РКД у дорослих із цукровим діабетом 1 типу, де кінцевою точкою було зниження HbA1c (28, 29, 43-45), три дослідження у дорослих з гіпоглікемією, як кінцевою точкою (46-48), чотири дослідження у дорослих та дітей зі зниженням HbA1c, як кінцевою точкою (26, 49-51), і три дослідження у дорослих та дітей з гіпоглікемією, як кінцевою точкою (52-54).

Кінцева точка:

зменшення рівня HbA1c — дорослі

Загалом зниження рівня HbA1c було показано в дослідженнях, де вихідний рівень HbA1c був вищим. У двох масштабних дослідженнях серед дорослих із цукровим діабетом 1 типу, які оцінювали переваги рчБМРГК у пацієнтів з БЩІ, було значне зниження рівня HbA1c: на

20,6% в одному (28, 43) та 20,43 % в іншому (29). У невеликому дослідженні, проведеному серед недостатньо освічених дорослих із діабетом 1 типу, не спостерігалось зниження рівня HbA1c (44). У підгрупі дорослих під час дослідження JDRF спостерігалось значне зниження рівня HbA1c на 20,53 % (55) у пацієнтів, які в основному отримували терапію інсуліновою помпою. Відповідне використання пристрою рЧБМРГК призвело до більшої ймовірності покращення рівня глікемічного контролю (26, 45).

Кінцева точка: гіпоглікемія — дорослі

У дослідженнях дорослих, де зменшення кількості епізодів гіпоглікемії було основною кінцевою точкою, значне зниження спостерігалось у осіб з цукровим діабетом 1 типу на БЩІ або БПП (46-48). В одному дослідженні у пацієнтів, які мали підвищений ризик гіпоглікемії (48), спостерігалось зниження частоти всіх її рівнів (див. Розділ 6 «Глікемічні цілі», <https://doi.org/10.2337/dc21S006>, для гіпоглікеміатних ознак). рЧБМРГК може бути особливо корисним у пацієнтів на інсулінотерапії, які не відчують гіпоглікемії та/або частими епізодами гіпоглікемії, хоча дослідження не показало зменшення випадків тяжкої (рівень 3) гіпоглікемії (26, 49, 50).

Вплив на глікемічний контроль — діти

Дослідження, у яких брали участь дорослі та діти з використанням рЧБМРГК асоціювалося із зниженням рівня HbA1c (49-51). Однак, у дослідженні JDRF, після аналізу учасників за віком (від 8 до 14 років та від 15 до 24 років), ніяких змін у рівні HbA1c не спостерігалось, ймовірно, через невідповідне використання рЧБМРГК (26). Дійсно, під час вторинного аналізу даних цього РКД в обох дитячих когортах учасники, які використовували датчик ≥ 6 днів на тиждень, мали покращення рівня глікемічного контролю (56). Одним із найважливіших компонентів успішного використання БМРГК є майже щоденне використання пристрою (49, 55, 57-59). Одне РКД не показало покращення показників глікемії у дітей у віці 4–10 років, незалежно від того, як часто його використовували (60).

Хоча дані невеликих досліджень демонструють, що рЧБМРГК можна використо-

увати пацієнтам віком < 8 років, а використання рЧБМРГК зумовлює покращення глікемічного контролю (61, 62), РКД у дітей віком 4-9 років не продемонструвало поліпшення рівнів глікемії після 6 місяців використання рЧБМРГК (60). Однак дослідження із застосування рЧБМРГК у дітей раннього віку продемонструвало високий ступінь задоволення у їхніх батьків, незважаючи на не досягнення цільових рівнів глікемії (63). Дані реєстру також продемонстрували зв'язок між використанням рЧБМРГК та нижчими рівнями HbA1c (55, 64), навіть при обмеженому оцінюванню використання рЧБМРГК учасниками (64).

Вплив на гіпоглікемію — діти

Немає досліджень виключно у дітей, які б оцінювали показники гіпоглікемії, як кінцеву точку. Деякі дослідження, в яких брали участь як діти, так і дорослі, показали потенційне зниження ризику гіпоглікемії (16, 65, 66).

Використання рЧБМРГК при цукровому діабеті 2 типу

Дослідження пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу мають неоднорідний дизайн: у двох із них учасники використовували базальний інсулін з пероральними препаратами або лише пероральні препарати (67, 68); в іншому — пацієнти були на БЩІ (69). Результати цих досліджень показали значне зниження рівня HbA1c. Дослідження Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes (DIAMOND) у людей з цукровим діабетом 2 типу на БЩІ показало зниження рівня HbA1c, але відсутність зниження ризику гіпоглікемії (69). Дослідження у хворих із цукровим діабетом 2 типу на пероральних препаратах з інсуліном або без нього не показали зниження рівня гіпоглікемії (67, 68).

Використання пЗБМРГК у дорослих та дітей із ЦД

Оригінальний пристрій пЗБМРГК (на який поширюється більшість опублікованих досліджень) не має сигналу тривоги та сповіщень про вихід за межі встановлених рівнів глікемії, проте використовується багатьма пацієнтами. Існує небагато РКД, що підтверджують переваги пЗБМРГК для людей, хворих на цукровий діабет. Одне РКД, при-

значене для визначення зменшення кількості епізодів гіпоглікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу та високим ризиком гіпоглікемії, продемонструвало високий TIR ($P < 0,0001$) (46). Інше РКД, що оцінювало здатність пзБМРГК запобігати епізодам рецидивуючої важкої гіпоглікемії, не показало жодних переваг (70). В одному РКД пзБМРГК у людей з цукровим діабетом 2 типу на різних схемах інсулінотерапії та з початковим HbA1c $\sim 8,8\%$, не спостерігалось зменшення HbA1c; однак, час проведений в гіпоглікемічному діапазоні, зменшився на 43% (71). У дослідженні пзБМРГК у осіб з цукровим діабетом 2 типу на БЩІ рівень HbA1c був знижений на $0,82\%$ у досліджуваній групі та на $0,33\%$ у контрольній групі ($P = 0,005$) без зміни частоти гіпоглікемії (72). Обсерваційні дослідження показали переваги з точки зору зниження рівня HbA1c, частоти гіпоглікемії та/або покращення якості життя як у дітей, так і у дорослих (31,41,73-78). Оглядове дослідження з Бельгії не показало покращення рівня HbA1c або якості життя після року використання пзБМРГК, проте в учасників зменшилася кількість епізодів важкої гіпоглікемії та часу, необхідного для контролю глікемії (часу поза роботою), порівнюючи із 6 місяцями до початку дослідження (79).

Опубліковано декілька оглядів щодо використання пзБМРГК (80-83). Норвезький інститут громадського здоров'я провів оцінку клінічної, економічної ефективності та безпеки пзБМРГК для осіб із цукровим діабетом 1 та 2 типу на основі даних до січня 2017 року (80). Автори дійшли висновку, що пзБМРГК може підвищити рівень задоволення лікуванням, збільшити TIR та зменшити частоту нічної гіпоглікемії без зміни HbA1c, якості життя або серйозних побічних явищ. Канадське агентство з лікарських засобів та технологій у галузі охорони здоров'я переглянуло наявні дані про ефективність та точність пзБМРГК, частоту гіпоглікемії, вплив на HbA1c та незадоволеність пацієнтів і дійшло висновку, що система може замінити СРГК, особливо у пацієнтів, які потребують частого моніторингу (81). Систематичний огляд БКД до 2020 року, що оцінювали ефективність та задоволеність пацієнтів пзБМРГК, виявив покращення рівня HbA1c у деяких підгрупах пацієнтів (наприклад, у

хворих на цукровий діабет 2 типу), але дійшов висновку, що додаткові переваги з точки зору TIR, мінливості глікемії та гіпоглікемії були не до кінця зрозумілими (30). Переваги від використання пзБМРГК були збільшені у осіб з цукровим діабетом 1 типу в поєднанні зі структурованою освітою щодо використання приладів. Інший огляд показав деякі переваги щодо зменшення рівня HbA1c, а також покращення якості життя (84). Огляд, який включав дослідження, проведені з використанням різноманітних моделей досліджень, включаючи проспективні та ретроспективні когортні дослідження, показав загальне зниження рівня HbA1c ($20,26\%$) у людей із цукровим діабетом 1 та 2 типу без впливу на TIR та частоту гіпоглікемічних епізодів (83). Інші переваги обговорювалися в огляді (82), який підтримував використання пзБМРГК як більш доступної альтернативи системам рчБМРГК для осіб з цукровим діабетом, які перебувають на інтенсивній терапії інсуліном. У багатьох випадках пзБМРГК є кращою альтернативою порівняно з СРГК (85, 86). пзБМРГК також може покращити прихильність до моніторингу рівня глікемії у пацієнтів (87).

Використання пристрою рчБМРГК під час вагітності

Одне добре заплановане РКД показало зниження рівня HbA1c у вагітних жінок із цукровим діабетом 1 типу на БЩІ або БПП, які застосовували БМРГК (88). Було продемонстровано важливість БМРГК під час вагітності та незначне покращення рівня HbA1c без збільшення частоти епізодів гіпоглікемії, а також зменшення частоти пологів на пізніх гестаційних термінах, тривалості перебування в пологовому будинку та частоту гіпоглікемії у новонароджених (88). Оглядове когортне дослідження, яке оцінювало параметри БМРГК, виявило, що нижчі рівні глюкози, нижча стандартна девіація та більший TIR були пов'язані з меншим ризиком пологів на пізніх термінах гестації та іншими несприятливими наслідками для новонароджених (89). Використання середнього рівня глюкози, визначеного БМРГК, переважає клінічне значення HbA1c (90). Два дослідження, які визначали періодичне використання рчБМРГК, не показали різниці

в результатах у жінок з цукровим діабетом 1 типу (91) або гестаційним цукровим діабетом (92).

Використання професійних та періодичних БМРГК

Професійні пристрої БМРГК, які надають ретроспективні відкриті та закриті дані, можуть використовуватися для виявлення закономірностей гіпо- та гіперглікемії (93). Професійні БМРГК ефективні для оцінки пацієнтів у тих випадках, коли, або рчБМРГК, або пзБМРГК недоступні, або пацієнт віддає перевагу закритому аналізу. Це може бути особливо ефективно для оцінки епізодів гіпоглікемії у пацієнтів, які приймають препарати із високим ризиком гіпоглікемії. Також використання професійних БМРГК показане для корекції гіперглікемії.

Існують дані, що свідчать про переваги періодичного застосування БМРГК (рчБМРГК або пзБМРГК) у осіб з цукровим діабетом 2 типу на базальних інсулінах або пероральних цукрознижуючих препаратах (68, 94). У цих РКД одна група пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу не на БЦІ застосовували БМРГК, а інша — СКГК. У двох групах було виявлено як раннє (68), так і пізнє покращення рівня HbA_{1c} (68, 94).

Використання професійного або періодичного БМРГК повинно завжди поєднувати аналіз та інтерпретацію, а також навчання для кожного пацієнта для коригування ліків та зміни способу життя.

Побічні ефекти щодо застосування БМРГК

Повідомлялося про контактний дерматит (як контактний, так і алергічний) з усіма пристроями, які кріпляться до шкіри (95-97). У деяких випадках це пов'язано з наявністю ізоборнілакрилату, який є сенсibiliзатором та може викликати алергічні реакції (98-100). У деяких випадках можна встановити пластр для виявлення причини контактного дерматиту (101). Виявлення та усунення алергенів є важливим для забезпечення комфортного користування приладами та підвищення прихильності пацієнта (102-105). У деяких випадках використання імплантованого сенсора може допомогти уникнути шкірних реакцій (106, 107).

Введення інсуліну

Інсулінові шприци та ручки

Рекомендації

7.16 Для людей з цукровим діабетом, які потребують інсулінотерапії, для введення інсуліну можуть використовуватися інсулінові шприци або ручки залежно від вибору пацієнта, типу та режиму інсулінотерапії, вартості та можливостей самоконтролю. **В**

7.17 Інсулінові ручки або засоби для введення інсуліну можуть використовуватися у пацієнтів з проблемами моторики або зору для полегшення введення точних доз інсуліну. **С**

7.18 «Розумні» ручки можуть бути ефективними для деяких пацієнтів з метою визначення точної дози інсуліну. **Е**

7.19 Калькулятори та системи підтримки із визначенням дози інсуліну, затверджені FDA, можуть бути ефективними для титрування доз інсуліну. **Е**

Ін'єкція інсуліну шприцом або ручкою відноситься до методів введення інсуліну, який використовується більшістю людей із цукровим діабетом (108, 109), хоча інгаляційний інсулін також доступний. Деякі пацієнти використовують інсулінові помпи або автоматизовані пристрої доставки інсуліну (див. розділи із цієї теми нижче). Для пацієнтів на інсулінотерапії для досягнення глікемічних цілей є ефективними як інсулінові шприци, так і інсулінові ручки. При виборі методу введення інсуліну слід враховувати побажання пацієнтів, вартість, тип інсуліну, режим дозування та рівень самоконтролю. Важливо зауважити, що багато типів інсуліну можна вводити як за допомогою ручки, так і шприцами, проте інші можуть бути доступні лише в одній формі без суттєвої різниці у вартості (див. таблицю 9 перелік витрат на інсулін у різних лікарських формах). Інсулінові ручки дозволяють людям із вадами зору або проблемами моторики точно дозувати інсулін (110-112), хоча й ін'єкційний інсулін може використовуватися цими людьми без проблем. (Перелік засобів для ін'єкцій див. на веб-сторінці <http://main.diabetes.org/dforg/pdfs/2018/2018-cg-injection-aids.pdf>.) Інгаляційний інсулін краще використовувати особам, які не бажають робити ін'єкцій.

Найбільш поширені об'єми шприців — 1 мл, 0,5 мл і 0,3 мл, що дозволяє вводити дозу до 100, 50 та 30 міжнародних одиниць (МО) інсуліну відповідно. У інших країнах світу інсулінові шприци все ще мають об'єм 80 та 40 МО для використання старіших генерацій інсуліну та інсуліну тваринного походження; для використання інсуліну 500 МО доступні відповідні шприци 500. Як правило, використовуються одноразові шприци, проте в умовах обмежених можливостей вони можуть бути використанні повторно однією особою з відповідним зберіганням та очищенням (113).

Інсулінові ручки забезпечують додаткову зручність, поєднуючи флакон та шприц в одному пристрої. Інсулінові ручки, що дозволяють здійснювати ін'єкції за допомогою натискання на кнопку, бувають одноразовими з попередньо заповненими картриджами або багаторазовими із змінними картриджами. Ручки відрізняються між собою залежно від кроку дози та мінімальної дози, яка може коливатися від половини дози до збільшення від 2-х одиниць. Ручки U-500 мають крок дозування по 5 одиниць. Деякі ручки багаторазового користування можуть запам'ятовувати кількість дози та час введення. «Розумна» ручка, яка може бути запрограмована для розрахунку доз інсуліну, також надає звіти, які можна завантажити. З її допомогою медичні працівники можуть ретроспективно переглянути введені дози інсуліну та здійснити корекцію (114).

Ще один важливий аспект — довжина та товщина (калібр) голки. Товщина варіюється від 22 до 33, причому чим більший калібр, тим тонша голка. Товста голка забезпечує швидше введення дози інсуліну, тоді як тонка викликає менший біль при введенні. Довжина голки від 4 до 12,7 мм може знизити ризик внутрішньом'язового введення. При повторному використанні голка стає ширшою та викликає сильніший біль. Правильна техніка ін'єкції інсуліну необхідна для ефективної інсулінотерапії. Проблеми з технікою інсулінотерапії викладені в розділі 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>). Калькулятори для визначення болюсної дози інсуліну розроблені для визначення дозування (115-119). Вони підлягають затвердженню FDA для забез-

печення безпеки використання. Пацієнтам слід рекомендувати використовувати лише ті калькулятори, які затверджені FDA. Навчання пацієнтів медичним персоналом допомагає розрахувати початкове дозування інсуліну.

Інсулінові помпи

Рекомендації

7.20 Інсулінові помпи можуть розглядатися, як варіант інсулінотерапії для усіх дорослих та молодих людей з цукровим діабетом 1 типу, які можуть безпечно керувати пристроєм. **A**

7.21 Терапію інсуліновою помпою можна розглядати як варіант для дорослих та молодих людей із цукровим діабетом 2 типу та іншими формами діабету, які роблять багаторазові щоденні ін'єкції та можуть безпечно керувати пристроєм. **B**

7.22 Особи з цукровим діабетом, які успішно застосовують безперервну підшкірну інфузію інсуліну, повинні мати постійний доступ через сторонніх платників. **E** БПП, або інсулінові помпи, доступні в США більше 40 років. Ці пристрої вводять інсулін короткої дії протягом дня, щоб допомогти контролювати рівень глюкози в крові. Більшість інсулінових помп використовують трубки для ведення інсуліну через канюлю, тоді як інші прикріплюються безпосередньо до шкіри без трубок.

Більшість досліджень, що порівнюють БЩІ з БПП, були відносно невеликими та нетривалими. Однак нещодавній систематичний огляд та метааналіз повідомили, що використання помп має помірні переваги щодо зниження рівня HbA1c (20,30 % [95 % ДІ від 20,58 до 20,02]) та зменшення епізодів важкої гіпоглікемії у дітей та дорослих (120). Не існує єдиної думки щодо вибору форми введення інсуліну (121). Таким чином, вибір між БЩІ та інсуліновою помпою часто базується на індивідуальних особливостях пацієнта та їх бажаннях. Новітні системи, такі як помпи з сенсорним посиленням та системи автоматичної доставки інсуліну, обговорюються далі.

Використання інсулінових помп в США має географічні відмінності, які залежать від медичного персоналу, особливостей клініки (122, 123), соціально-економічного статусу, оскільки помпову терапію частіше використовують пацієнти із вищим соціально-еконо-

мічним статусом, що залежить від раси/етнічної приналежності, приватного медичного страхування, доходів сім'ї та освіти (123, 124). З огляду на додаткові перешкоди для оптимального лікування цукрового діабету у населення з низьким рівнем доходу (125), вирішення проблеми доступу до інсулінових помп та інших технологій може сприяти зменшенню різниці в стані здоров'я між групами людей.

Терапія інсуліновими помпами може бути розпочата відразу після встановлення діагнозу (126, 127). Практичні аспекти ініціювання помпової терапії включають оцінку готовності пацієнта та сім'ї (хоча немає єдиної думки щодо того, який фактор важливіший для дорослих (128) та дітей), вибір типу помпи та початкові налаштування, навчання пацієнта/сім'ї щодо можливих ускладнень помпової терапії (наприклад, діабетичний кетоацидоз [ДКА], пов'язаний з недостатністю інфузій), перехід від БШЦ та введення розширених налаштувань помпи (наприклад, тимчасові базальні показники, болос із розширеною/квадратною/подвійною хвилею). Люди старшого віку з цукровим діабетом 1 типу також отримують переваги від постійної терапії інсуліновою помпою. Немає даних, що дозволяють припустити, що вимірювання рівня С-пептиду або антитіл передбачає успішне використання інсулінової помпи (129, 130). Крім того, частота спостережень не впливає на результат. Доступ до терапії інсуліновою помпою повинен бути наданий літнім пацієнтам.

Ускладнення помпової терапії можуть бути спричинені проблемами з інфузійними наборами (зміщення, оклюзія), що становить ризик розвитку кетозу та ДКА, і тому їх слід вчасно виявляти та передбачати (131); ліподистрофія або, рідше, ліпоатрофія (132, 133); інфікування (134). Частота відмов від використання інсулінової помпи зменшилася за останні кілька десятиліть (134, 135). Причинами відмови можуть бути проблеми з вартістю, носінням, неоптимальним контролем глікемії або порушеннями психологічного стану (наприклад, тривога або депресія) (136).

Використання інсулінових помп у дорослих людей молодого віку

Безпека інсулінових помп у дорослих людей молодого віку була встановлена понад 15 років тому (137). Вивчення ефективності БПШ у зни-

женні рівня HbA1c було складним завданням через потенційну систематичну помилку відбору при обсерваційних дослідженнях. Пацієнти на БПШ можуть мати вищий соціально-економічний статус, що може сприяти кращому глікемічному контролю (138) порівняно з тими, хто знаходиться на БШЦ. Крім того, відкриття нових типів інсуліну та розробка новітніх технологій роблять порівняння застарілими. Однак БКД, що порівнюють БПШ та БШЦ з аналогами інсуліну, демонструють незначне покращення рівня HbA1c у пацієнтів на БПШ (139, 140). Спостережні дослідження, дані реєстру та метааналіз також припускають поліпшення контролю глікемії в учасників на БПШ (141-143). Хоча гіпоглікемія була основним несприятливим ефектом інтенсивного режиму інсулінотерапії (DCCT) (144), БПШ може знизити частоту важкої гіпоглікемії порівняно з БШЦ (143,145-147).

Є також дані, що БПШ можуть зменшити ризик ДКА (143, 148) та ускладнення діабету, зокрема, ретинопатію та периферичну нейропатію у молодих людей, порівняно з БШЦ (65). Рівень задоволення від використання БПШ набагато вищий за БШЦ (149, 150). Отже, БПШ можна безпечно та ефективно використовувати у молодих людей з цукровим діабетом 1 типу, щоб допомогти досягти цільового рівня глікемії, одночасно знижуючи ризик гіпоглікемії та ДКА, покращуючи якість життя та попереджаючи пізні ускладнення діабету. Інсулінові помпи можуть бути призначені у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу. Зокрема, помпова терапія може бути найкращим способом введення інсуліну для дітей віком до 7 років (66).

Загальними перешкодами для встановлення інсулінової помпи у дітей та підлітків є небажання фізичного втручання, психологічний дискомфорт через пристрій на тілі, терапевтична ефективність та фінансове навантаження (141, 151).

Інсулінові помпи у пацієнтів з діабетом 2 типу та іншими типами діабету

Традиційні інсулінові помпи можна розглядати для лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, які перебувають на БШЦ, а також тих, хто має інші типи діабету із дефіцитом інсуліну, наприклад, після панкреатектомії та/або у осіб із муковісцидозом (152-156).

Подібно до даних про використання інсулінової помпи у людей з цукровим діабетом 1 типу, зниження рівня A1c в крові, на противагу БШЦ, спостерігалось не завжди, хоча деякі дослідження це підтверджують (154, 157). Застосування інсулінових pomp у пацієнтів із будь-яким типом діабету, які потребують інсуліну, може покращити рівень задоволення пацієнтів та спростити терапію (130, 152).

У пацієнтів із дефіцитом інсуліну, які перебувають на інтенсивному режимі інсулінотерапії, наявність або відсутність C-пептиду в крові не корелює з реакцією на використання помпи (130). Іншим варіантом помпи для людей з цукровим діабетом 2 типу є одноразовий пластирний пристрій, який забезпечує безперервну підшкірну інфузію короткого інсуліну (базального), а також болюсне введення інсуліну — 2 одиниці на 1 натискання кнопки (153, 155, 158). Застосування інсулінової помпи як засобу введення інсуліну є індивідуальним вибором кожного хворого на цукровий діабет і має розглядатися як метод лікування у пацієнтів, здатних безпечно користуватися цим приладом.

Комбіновані інсулінові помпи та сенсорні системи

Рекомендації

- 7.23** Помпова терапія з сенсором і автоматичною зупинкою подачі інсуліну при низькому рівні глюкози може розглядатися для дорослих та молодих людей із цукровим діабетом для запобігання / пом'якшення епізодів гіпоглікемії. **В**
- 7.24** Автоматизовані системи доставки інсуліну можуть розглядатися для використання у молодих людей та дорослих з цукровим діабетом 1 типу для покращення контролю глікемії. **А**
- 7.25** Окремі пацієнти можуть використовувати системи, не схвалені FDA, такі як системи із «замкнутим циклом» та інші; медичні працівники не можуть призначати ці системи, але повинні надавати інформацію щодо безпеки/усунення несправностей/зчитування даних для підвищення безпеки пацієнтів. **Е**

Помпи, доповнені сенсорами

Помпи з сенсорним управлінням, які зупиняють доставку інсуліну відразу при

зниженні рівня глюкози або протягом 30 хв, були затверджені FDA. Випробування The Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response (ASPIRE) на 247 пацієнтах з цукровим діабетом 1 типу та задокументованою нічною гіпоглікемією показало, що доповнена сенсором інсулінова помпа із функцією реєстрації низького рівня глюкози значно знижує частоту нічної гіпоглікемії протягом 3 місяців використання без підвищення рівня HbA1c (51). Під час 6-тижневого рандомізованого перехресного дослідження іншої помпи з сенсором скорочувався час, проведений у стані гіпоглікемії < 70 мг/дл від 3,6 % при початковому рівні 2,6 % (3,2 % при терапії помпою посиленою сенсором без прогнозованої зупинки подачі інсуліну при низькому вмісті глюкози) без компенсаторної гіперглікемії (159). Ці пристрої можуть допомогти зменшити епізоди гіпоглікемії для тих, хто страждає від нічних гіпоглікемій. Також були проведені додаткові дослідження для дорослих та дітей, які показують переваги цієї технології (160-162).

Автоматизовані системи введення інсуліну

Автоматизовані системи введення інсуліну збільшують і зменшують введення інсуліну залежно від рівня глюкози в крові, який зчитується датчиками, і забезпечують його фізіологічний рівень. Ці системи складаються з трьох компонентів: інсулінової помпи, безперервного датчика глюкози та алгоритму, який визначає дозу інсуліну. За допомогою цих систем введення інсуліну не відбувається постійно, а збільшується або зменшується залежно від рівня глюкози в крові. Хоча введення інсуліну системами замкнутого циклу може бути автоматизованим, час та кількість спожитої їжі вказується людиною, яка використовує систему. Так званий гібридний підхід був застосований у системах замкнутого циклу першого покоління і вимагає від користувачів введення болюсного інсуліну перед прийомом їжі та перекусами. У дорослих та дітей проводились кілька досліджень із використанням різноманітних систем із різними алгоритмами, насосом та датчиками (163-173). Доведено, що такі системи можуть знижувати рівень HbA1c та покращувати час у діапазоні TIR (174-178). Вони можуть знизити ризик гіпоглікемії, пов'язаної з фізичними вправами (179), і мають психосоціальні переваги (180-183). Ви-

користання цих систем залежить від уподобань пацієнта, їх вибору та здатності безпечно та ефективно користуватися приладами. Деякі пацієнти з цукровим діабетом 1 типу використовують системи «зроби сам» (ЗС), які поєднують використання інсулінової помпи та рЧБМРГК з контролером та алгоритмом, призначеними для автоматизації доставки інсуліну (184-187). Ці системи не схвалені FDA, хоча в даний час проводяться перевірки для їх регуляторного схвалення. Інформація про те, як налаштувати та керувати цими системами, є у вільному доступі в Інтернеті, наприклад, в інтернет-групах, де користувачів інформують про налаштування та застосування даних приладів. Хоча медичний персонал не може призначити дані системи, важливо забезпечити безпеку пацієнтів, якщо вони використовують автоматизовані системи введення інсуліну. Крім того, у більшості систем «ЗС» дози інсуліну регулюються на основі налаштувань помпи залежно від базальних показників глікемії, співвідношення вуглеводів, корекційних доз та активності інсуліну. Тому ці параметри можна оцінити та змінити залежно від потреби пацієнта в інсуліні.

Цифрові технології в охороні здоров'я

Рекомендація

7.26 Системи, які поєднують технології та онлайн-тренінги, можуть бути ефективними для лікування переддіабету та діабету у деяких людей. **В**

Люди все частіше звертаються до інтернету за порадами, тренінгами та медичним обслуговуванням. Цукровий діабет є поширеним захворюванням, для якого розробляється багато додатків та онлайн-сервісів. FDA затверджує та контролює клінічно підтверджені, цифрові, зазвичай онлайн, медичні технології, призначені для лікування діабету; вони відомі як цифрова терапія або «цифрові засоби» (188). Інші програми, що допомагають відображати або зберігати дані, заохочують до здорового способу життя або надають обмежені клінічні дані пацієнта для їх підтримки. Таким чином існують, як затверджені, так і незатверджені додатки для людей із цукровим діабетом.

Особливо важливим напрямком цифрових технологій є приватність та безпека. Існують хмарні сховища даних, такі як Tidepool, Glooko та інші, які розроблені з функціями захисту даних, і відповідають закону США про порта-

тивність та підзвітність медичного страхування 1996 р. Ці програми можуть бути корисними для використання пацієнтами та медичним персоналом (189). Користувачі повинні ознайомитися з політикою конфіденційності та обміну даними перед початком користування програмою та дізнатися, як вони можуть контролювати власні дані (деякі програми пропонують можливість надавати лімітовану інформацію щодо власного стану).

У мережі інтернет існує безліч програм, які пропонують поради щодо зміни способу життя для зменшення маси тіла та збільшення фізичної активності (190). Багато з них включають тренера, який створює невеликі групи пацієнтів із схожими проблемами у соціальних мережах. Програми, спрямовані на лікування переддіабету та запобігання прогресуванню діабету, часто включають рекомендації з профілактики цукрового діабету (191, 192). Інші допомагають поліпшити перебіг цукрового діабету шляхом віддаленого моніторингу клінічних даних пацієнтів (наприклад, бездротовий моніторинг рівня глюкози, маси тіла або артеріального тиску) та надання зворотного зв'язку (193-198). Існують підходи, які включають обмін текстовими повідомленнями щодо різноманітних програм із модифікації способу життя та лікування (199, 200). РКД щодо багатьох із цих інструментів обмежені та потребують спостереження. Але для окремого пацієнта участь в одній із цих програм може бути корисною.

Стационарна допомога

Рекомендація

7.27 Пацієнтам слід дозволяти використовувати прилади для контролю цукрового діабету у стаціонарі, якщо доступний належний нагляд. **Е**

Пацієнтам, яким комфортно користуватися власними приладами для контролю цукрового діабету, наприклад, інсуліновими помпами та датчиками, слід дозволяти використовувати їх при стаціонарному лікуванні, якщо вони достатньо компетентні для цього (201, 202). Пацієнти можуть регулювати дозування інсуліну більш свідомо, ніж персонал стаціонару, оскільки вони знають особливості власного організму. Однак це повинно відбуватися згідно з політикою лікарняної установи, в якій перебуває пацієнт, та під наглядом медичного персоналу, оскільки

такі фактори, як інфекція, певні медикаменти, знерухомлення, зміни в раціоні та інші можуть впливати на чутливість організму до інсуліну. З появою пандемії коронавірусу 2019 року FDA дозволила використовувати БМРГК у лікарні для спостереження за пацієнтами (203). Цей підхід був застосований з метою зменшення використання засобів індивідуального захисту та більш пильного спостереження за пацієнтами, завдяки чому медичний персонал не повинен заходити в палату для вимірювання рівня глюкози. Наразі проводяться дослідження з метою оцінки ефективності цього підходу, який, можливо, призведе до застосування БМРГК в усіх госпіталізованих хворих (204, 205).

Майбутнє

Темпи розвитку діабетологічних технологій надзвичайно швидкі. Щороку стають доступними нові підходи та прилади. Дослідженням важко йти в ногу з цими досягненнями, оскільки на момент завершення дослідження на ринку з'являються новіші версії пристроїв. Найважливішим компонентом в усіх цих системах є пацієнт. Вибір технології повинен бути індивідуальним. Лише наявність пристрою чи програми не змінює результатів лікування, якщо пацієнт не вміє ним правильно користуватися. Це підкреслює необхідність допомоги пацієнту у виборі пристрою / програми та його постійному навчанні. Очікування повинні бути реалістичними, оскільки ще не існує технології, яка б повністю усунула потребу в самообслуговуванні, необхідному для контролю цукрового діабету, проте технології, описані в цьому розділі, можуть полегшити лікування діабету.

8. Лікування ожиріння та цукрового діабету 2 типу

Існують вагомі докази того, що лікування ожиріння може затримати перехід від переддіабету до ЦД 2 типу (1-5) і є дуже корисним для успішного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу (6-17). У пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням модифікація способу життя, спрямована на зниження маси тіла та підтримку зниженої маси тіла, сприяє покращенню рівня глікемії (6-8). Кілька досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням більш інтенсивне обмеження калорійності раціону

при застосуванні низькокалорійних дієт може істотно знизити рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) і глюкози натще та сприяти стійкій компенсації ЦД 2 типу принаймні протягом 2 років (10, 18-21). Мета цього розділу — надати доказові рекомендації щодо лікування ожиріння, включаючи дієтичні, поведінкові, фармакологічні та хірургічні втручання у пацієнтів з ЦД 2 типу. Цей розділ зосереджений на лікуванні ожиріння у дорослих. Подальше обговорення ожиріння у пацієнтів старшого віку та дітей може бути знайдено в розділі 12 «Літні люди» та розділі 13 «Діти та підлітки», відповідно.

Оцінка

Рекомендації

- 8.1** Використовуйте орієнтовану на пацієнта мову, що не засуджує та сприяє співпраці між пацієнтом і лікарем, включаючи інклюзивну мову (наприклад, «людина з ожирінням», а не «товста людина»). **Е**
- 8.2** Вимірюйте зріст і масу тіла та обчисліть ІМТ під час щорічних відвідувань або частіше. Оцініть динаміку маси тіла для обґрунтування міркувань щодо лікування. **Е**
- 8.3** Виходячи з клінічних міркувань, таких як наявність супутньої серцевої недостатності або значна надлишкова маса тіла, або втрата маси тіла, можливо, доведеться частіше контролювати та оцінювати. **В** Якщо погіршення медичного статусу пов'язане із значним збільшенням або втратою маси тіла, слід розглянути стаціонарне обстеження, особливо зосереджене на з'ясуванні зв'язку між вживанням ліків, прийомом їжі та глікемічним статусом. **Е**
- 8.4** Необхідно створити умови, щоб забезпечити конфіденційність під час зважування. **Е**

Орієнтований на пацієнта стиль спілкування, який використовує інклюзивну мову, що не засуджує, та активне слухання, визначає уподобання та переконання пацієнта та оцінює потенційні бар'єри в лікуванні, повинен використовуватися для оптимізації результатів лікування пацієнта та якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Використовуйте інклюзивну мову (наприклад, «людина з ожирінням», а не «товста людина»), щоб уникнути визначення пацієнтів за їх станом (22, 23, 23a). Ріст та вагові коефіцієнти слід вимірювати та використовувати для

обчислення ІМТ при щорічних відвідуваннях або частіше за необхідності (19). ІМТ, розрахований як маса тіла у кілограмах, поділений на квадрат зросту в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$), буде обчислюватися автоматично за допомогою більшості електронних медичних карт. Використовуйте ІМТ для оцінки ступеня ожиріння (надмірна маса тіла — ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння I ступеня — ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння II ступеня — ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння III ступеня — ІМТ ≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$). Зверніть увагу, що помилкова оцінка ступеня ожиріння може траплятися, особливо у дуже мускулистих або слабких осіб. У деяких популяціях, особливо в азіатських та азіатсько-американських популяціях, ІМТ визначає межі перевищення маси тіла та ожиріння нижче рівня інших груп населення через різницю у складі тіла та кардіометаболічному ризику (таблиця 8.1) (24, 25). Клінічні міркування, такі як наявність супутньої серцевої недостатності або незрозуміла зміна маси тіла, можуть вимагати більш частого вимірювання та оцінки маси тіла (26, 27). Якщо результат зважування ставиться під сумнів або заперечується пацієнтом, лікар повинен пам'ятати про можливий попередній досвід стигматизації та запитати щодо занепокоєння, а значення контролю маси тіла слід пояснити як частину процесу медичного обстеження, який допомагає інформувати про рішення щодо лікування (28, 29). Слід забезпечити умови, щоб забезпечити конфіденційність під час зважування, особливо для тих пацієнтів, які вказують на зв'язок між високою масою тіла із стресом або незадоволенням. Ваги повинні бути розміщені в приватній зоні або на відстані. Масу тіла слід вимірювати та повідомляти пацієнту без судження. Слід бути обережним щодо маси тіла пацієнта (і зміни маси тіла) та ІМТ як чутливої інформації про здоров'я. Крім того, оцінка динаміки маси тіла може додатково давати інформацію щодо адекватності стратегії та варіантів лікування (30). Надавачі повинні повідомляти пацієнтам із надмірною масою тіла або ожирінням та пацієнтам із прогресуючою прибавкою маси тіла про те, що більш високий ІМТ підвищує ризик ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин, а також про інші несприятливі наслідки для здоров'я та якості життя. Надавачі повинні оцінити готовність брати участь у змінах по-

ведінки для зниження маси тіла та спільно визначати цілі поведінки та втрати маси тіла та відповідні стратегії втручання, зручні для пацієнта (31). Стратегії можуть включати дієтичні зміни, фізичну активність, поведінкову терапію, медикаментозну терапію, медичні вибори та метаболічну хірургію (таблиця 8.1). Останні три стратегії можуть бути призначені для ретельно відібраних пацієнтів як доповнення до дієтичних змін, фізичної активності та поведінкового консультування.

Таблиця 8.1. Терапевтичні стратегії у пацієнтів із ЦД 2 типу з надлишковою масою тіла і ожирінням

Стратегія лікування	ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$		
	25,0-26,9	27,0-29,9	$\geq 30,0$
Дієта, фізична активність, поведінкова терапія	‡	‡	‡
Медикаментозна терапія		‡	‡
Метаболічна хірургія			‡

‡Лікування може бути призначене мотивованим пацієнтам.

Дієта, фізична активність та поведінкова терапія

Рекомендації

- 8.5** Дієта, фізична активність та поведінкова терапія, призначені для досягнення та підтримки втрати маси тіла в межах $\geq 5\%$, рекомендується для більшості пацієнтів з ЦД 2 типу, які страждають надмірною масою тіла або ожирінням і готові досягти зниження маси тіла. Більші переваги при контролі ЦД 2 типу та серцево-судинного ризику можуть бути отримані від більшої втрати маси тіла. **В**
- 8.6** Такі втручання повинні включати високу частоту консультування (≥ 16 сеансів протягом 6 місяців) і зосередження на зміні дієти, фізичної активності та поведінкових реакцій для досягнення дефіциту калорій 500-750 ккал/добу. **А**
- 8.7** Поряд з клінічними даними слід враховувати уподобання, мотивацію та життєві обставини людини, коли рекомендуються заходи щодо зниження маси тіла. **С**
- 8.8** Зміни поведінки, які створюють дефіцит калорій, незалежно від складу макро-

елементів, призведуть до втрати маси тіла. Дієтичні рекомендації повинні бути індивідуалізовані відповідно до уподобань пацієнта та його харчових потреб. **А**

8.9 Оцініть системні, структурні та соціально-економічні фактори, які можуть вплинути на режим харчування та продовольчий вибір, такі як продовольча безпека та голод, доступ до здорових харчових продуктів, культурні обставини та соціальні детермінанти здоров'я. **С**

8.10 Для пацієнтів, які досягають короткочасної цілі з втратою маси тіла, рекомендується довготривала (≥ 1 рік) програма підтримки маси тіла, коли вона доступна. В рамках таких програм необхідно, як мінімум, щомісяця контактувати і підтримувати, рекомендувати постійний моніторинг маси тіла (щотижня або частіше) та інші стратегії самоконтролю, а також заохочувати до високого рівня фізичної активності (200-300 хвилин на тиждень). **А**

8.11 Короткочасне дієтичне втручання з використанням структурованих, дуже низькокалорійних дієт (800-1000 ккал/добу) може бути призначене для ретельно відібраних пацієнтів навченими надавачами в медичних закладах із пильним контролем. Довгострокові, комплексні стратегії підтримання маси тіла та консультування повинні бути інтегровані для постійної втрати маси тіла. **В**

Серед пацієнтів із ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням, які мають недостатній контроль рівня глікемії, артеріального тиску (АТ) та ліпідів та/або інші захворювання, пов'язані з ожирінням, помірне та стійке зниження маси тіла покращує глікемічний контроль, АТ та ліпіди та може зменшити потребу в ліках для контролю цих факторів ризику (6-8, 32). Більша втрата маси тіла може принести ще більшу користь (20, 21). Для більш детального обговорення підходів та рекомендацій щодо модифікації способу життя див. Розділ 5 «Сприяння змінам поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я». Для детального обговорення втручань з питань харчування, будь-ласка, зверніться до «Дієтологічна терапія для дорослих із діабетом або переддіабетом: звіт про консенсус» (33).

Дослідження LookAHEAD

Хоча дослідження «Дія за здоров'я при діабеті» (LookAHEAD) не показало, що інтенсивне втручання у спосіб життя призводить до зменшення частоти серцево-судинних подій у дорослих із ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням (34), воно підтвердило можливість досягнення та збереження довготривалої втрати маси тіла у пацієнтів з ЦД 2 типу. У групі інтенсивного способу життя середня втрата маси тіла становила 4,7 % через 8 років (35). Приблизно 50 % учасників групи інтенсивного способу життя втратили і підтримали $\geq 5\%$ своєї початкової маси тіла, а 27 % втратили і підтримали $\geq 10\%$ своєї початкової маси тіла через 8 років (35). Учасникам групи інтенсивного способу життя потребували меншої кількості препаратів, що знижують рівень глюкози, АТ та ліпідів, ніж випадково призначених для стандартного лікування. Вторинний аналіз дослідження LookAHEAD та інших великих досліджень підтверджує додаткові переваги втрати маси тіла у пацієнтів з ЦД 2 типу, включаючи поліпшення рухливості, фізичної та статеві функції та якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (26). Більше того, у кількох підгруп покращилися результати серцево-судинної системи, включаючи тих, хто досягнув втрати маси тіла на $> 10\%$ (36), та у пацієнтів із ЦД 2 типу з неадекватним контролем глікемії ($\text{HbA1c} > 6,8\%$) (37).

Втручання у спосіб життя

Значної втрати маси тіла можна досягти за допомогою програм життя з досягненням 500-750 ккал/добу енергетичного дефіциту, який у більшості випадків становить приблизно 1200-1500 ккал/добу для жінок та 1500-1800 ккал/добу для чоловіків, з урахуванням базової маси тіла людини. Клінічні переваги, як правило, починаються з досягнення 3-5 % втрати маси тіла (19, 38), а позитивні ефекти від втрати маси тіла прогресують; більш інтенсивні цілі по втраті маси тіла ($> 5\%$, $> 7\%$, $> 15\%$, відповідно) можуть використовуватися для досягнення подальшого поліпшення здоров'я та/або якщо пацієнти більше мотивовані, тоді більш інтенсивні цілі можуть бути здійсненними та безпечно досягнутими.

Дієтичні втручання можуть відрізнятися залежно від складу макроелементів та

вибору продуктів, оскільки вони створюють необхідний енергетичний дефіцит для стимулювання втрати маси тіла (19, 39-41). Використання планів заміни їжі, призначених кваліфікованими спеціалістами, при безпосередньому моніторингу пацієнтів, може бути корисним. Наприклад, у групі інтенсивного втручання у спосіб/стиль життя дослідження LookAHEAD, план часткової заміни їжі був пов'язаний із покращенням якості дієти та втратою маси тіла (38). Вибір дієти повинен ґрунтуватися на стані здоров'я та уподобаннях пацієнта, включаючи визначення наявності їжі та інших культурних обставин, які можуть вплинути на режим харчування (42).

Інтенсивні поведінкові втручання у спосіб/стиль життя повинні включати ≥ 16 сеансів протягом 6 місяців і зосереджуватись на дієтичних змінах, фізичній активності та поведінковій стратегії для досягнення дефіциту енергії $\sim 500-750$ ккал/добу. Втручання повинно здійснюватися кваліфікованими надавачами як на індивідуальних, так і на групових заняттях (38). Оцінка рівня мотивації людини, життєвих обставин та готовності до здійснення змін у способі життя для досягнення втрати маси тіла повинна розглядатися разом із медичним статусом, коли рекомендуються та ініціюються втручання для зниження маси тіла (31, 43).

Пацієнтам із ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням, які втратили масу тіла, слід пропонувати довгострокові (≥ 1 рік) комплексні програми підтримки втрати маси тіла, які забезпечують щонайменше щомісячний контакт із навченими надавачами та зосереджуються на постійному моніторингу маси тіла (щотижня чи частіше) та/або інших стратегіях самоконтролю, такі як відстеження споживання калорій; продовження зосередження уваги на дієтичних та поведінкових змінах, а також участь у фізичних навантаженнях високого рівня (200-300 хвилин на тиждень) (44). Деякі комерційні та патентовані програми зниження маси тіла показали багатообіцяючі результати зниження маси тіла, хоча майже відсутні докази ефективності, багато з них не відповідають рекомендаціям, а деякі пропагують ненаукові та, можливо, небезпечні практики (45,46).

При наданні послуг навченими надавача-

ми у медичних закладах із постійним моніторингом можуть бути призначені короточасні (як правило, до 3 місяців) інтенсивні дієтичні втручання для ретельно відібраних пацієнтів, які потребують схуднення до операції, та особи, які потребують більшої втрати маси тіла та покращення глікемії. У поєднанні з поведінковою підтримкою та консультуванням структуровані дуже низькокалорійні дієти, як правило, 800-1000 ккал/день із використанням високобілкової їжі та продуктів, що замінюють їжу, можуть прискорити темп та/або збільшити величину початкового зниження маси тіла та поліпшення контролю глікемії порівняно зі стандартними поведінковими втручаннями (20, 21). Оскільки відновлення маси тіла є загальним явищем, такі втручання повинні включати довгострокові комплексні стратегії підтримки маси тіла та консультування щодо збереження маси тіла та зміни поведінки (47, 48).

Невідповідність здоров'я негативно впливає на групи людей, які систематично зазнають більших перешкод для здоров'я залежно від своєї раси чи етнічної приналежності, соціально-економічного статусу, статі, інвалідності та інших факторів. Переконливі дослідження показують, що ці відмінності можуть суттєво вплинути на результати здоров'я, включаючи збільшення ризику ЦД 2 типу та ускладнень, пов'язаних з ЦД 2 типу. Надавачі медичних послуг повинні оцінювати системні, структурні та соціально-економічні фактори, які можуть вплинути на вибір їжі, доступ до здорової їжі та режим харчування; інші поведінкові шаблони, такі, як сусідська безпека, та наявність безпечних відкритих приміщень для фізичної активності; вплив навколишнього середовища; доступ до медичної допомоги; соціальний контекст; і, зрештою, ризик та ускладнення ЦД 2 типу. Детальне обговорення соціальних детермінант здоров'я див. у «Соціальні детермінанти здоров'я: науковий огляд» (49).

Фармакотерапія

Рекомендації

8.12 При виборі лікарських засобів, що знижують рівень глюкози, для пацієнтів з ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням, врахуйте вплив препарату на масу тіла. **B**

Таблиця 8.2. Ліки, схвалені FDA для лікування ожиріння

Назва	Типові дози для дорослих	Середня вартість (на 30 днів прийому)	Середня вартість в країні (на 30 днів прийому)	Середня втрата маси тіла протягом року (52-56 тиж) (% від початкової)		Загальні побічні ефекти (120-124)	Особливості застосування
				Частота прийому на добу	Зниження маси тіла (% від початкової)		
Короткострокове лікування (≤ 12 тиж)							
Симпатоміметичний аноректик							
Фентермін (Phentermine) (125)	8-37,5 мг на добу	\$5-\$46 (37,5 мг на добу)	\$3 (37,5 мг)	15 мг/добу+ 7,5 мг/добу+ плацебо	6,1 5,5 1,2	Сухість в роті, інсомія, головокружіння, дратівливість, підвищення артеріального тиску, тахікардія	Протипоказаний для застосування в комбінації з інгібіторами моноаміноксидази
Довгострокове лікування (> 12 тиж)							
Інгібітор ліпази							
Орлістат Orlistat (3)	60 мг тричі на добу (без рецепта) 120 тричі на добу (за рецептом)	\$41-\$82 \$823	\$41 \$556	120 мг тричі † плацебо	9,6 5,6	Біль в животі, здуття живота, гостра кишкова непрохідність	Біль в животі, здуття живота, гостра кишкова непрохідність Порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) та деяких препаратів (циклоспорин, тиреоїдні гормони, антиконвульсанти та ін.) Рідкі випадки важкого ураження печінки Холелітіаз Нефролітіаз
Комбінація симпатоміметичний аноректик/протиепілептичний засіб							
Фентермін/топірамат Phentermine/topiramate ER (126)	7,5 мг/46 мг на добу\$	\$223 (7,5 мг/46 мг)	\$179 (7,5 мг/46 мг)	15 мг/92 мг/добу 7,5 мг/46 мг/добу плацебо	9,8 7,8 1,2	Закреп, парестезії, інсомія, назофарингіт, ксеростомія, підвищення артеріального тиску	Протипоказаний в комбінації з інгібіторами моноаміноксидази Вроджені вади Порушення когнітивної функції Гостра закритокутова глаукома

Таблиця 8.2. Ліки, схвалені FDA для лікування ожиріння (продовження)

Середня втрата маси тіла протягом року (52-56 тиж) (% від початкової)							
Комбінація опіоїдний антагоніст / антидепресант							
Налтрексон/ бупропіон (Naltrexone/ bupropion) ER (15)	16 мг/ 180 мг двічі на добу	\$334	\$266	16 мг/ 180 мг двічі плацебо	5,0 1,8	Закреп, тошнота, головний біль, ксеростомія, інсомнія, підвищення арте- ріального тиску, тахікардія	Протипоказаний пацієнтам з неконтрольова- ною артеріальною гіпертензією і/або епілепсією Протипоказаний при постійному застосуванні опіоїдів Гостра закритоку- това глаукома Застереження: Ризик суїцидаль- ної поведінки/ настроїв у мо- лодих пацієнтів старше 24 років з депресивними розладами
Агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1							
Ліраглутид (Liraglutide) (16)**	3мг на добу	\$1,557	\$1,243	3,0 мг/ добу 1,8 мг/добу плацебо	6,0 4,7 2,0	Панкреатит zareєстрований в клінічних дослідженнях, проте зв'язок не встановлений. Застосовувати обережно у паці- єнтів із хворобою нирок, початок лікування або підвищення дози обумовлює по- тенційний ризик гострої ниркової недостатності	Застереження: Ризик медулярної карциноми у гризунів; у людини схиль- ності немає

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 комбіновані лікарські засоби фентермін/топірамаат, налтрексон/бупропіон в Україні не зареєстровані.

- 8.13** За можливості, мінімізуйте призначення ліків від супутніх захворювань, пов'язаних із збільшенням маси тіла. **Е**
- 8.14** Ліки для схуднення ефективні, як доповнення до дієти, фізичної активності та поведінкового консультування для окремих пацієнтів з ЦД 2 типу та ІМТ ≥ 27 кг/м². Потрібно враховувати потенційні переваги та ризики. **А**
- 8.15** Якщо реакція пацієнта на ліки для втрати маси тіла ефективна (зазвичай $>5\%$ втрати маси тіла через 3 місяці використання), подальше зниження маси тіла, ймовірно, буде продовжуватися. Коли рання реакція виявляється недостатньою (як правило, втрата маси тіла $<5\%$ через 3 місяці використання) або якщо є суттєві проблеми з безпекою або переносимістю, розгляньте питання про припинення лікування та оцініть альтернативні ліки або підходи до лікування. **А**

Цукрознижуюча терапія

Метааналіз 227 РКД щодо методів зниження рівня глюкози у пацієнтів із ЦД 2 типу показав, що зміни HbA_{1c} не пов'язані з вихідним ІМТ, що свідчить про те, що пацієнтам з ожирінням може призначатися теж саме лікування ЦД 2 типу, що і пацієнтам із нормальною масою тіла (50). Оскільки доступні численні ефективні ліки, при розгляді схем лікування медичні працівники повинні враховувати вплив кожного препарату на масу тіла. До препаратів, пов'язаних із різним ступенем схуднення, належать метформін, інгібітори α -глюкозидази, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 та міметики аміліну. Інгібітори дипептидилпептидази 4 є нейтральними по відношенню до маси тіла. Навпаки, секретагоги інсуліну, тіазолідиндіони та інсулін часто асоціюються із збільшенням маси тіла (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до цукрознижуючої терапії»).

Супутня терапія

При призначенні лікарських засобів необхідно ретельно перевіряти ліки, які уже приймає пацієнта та, коли це можливо, мінімізувати або надавати альтернативу лікам, що

сприяють збільшенню маси тіла. Приклади ліків, пов'язаних із збільшенням маси тіла, включають нейролептики (наприклад, клозапін, оланзапін, рисперидон та ін.), деякі антидепресанти (наприклад, трициклічні антидепресанти, деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори моноаміноксидази), глюкокортикоїди, ін'єкційні прогестини, деякі протисудомні (наприклад, габапентин, прегабалін) і, можливо, седативні, антигістамінні та антихолінергічні засоби (51).

Затверджені ліки для схуднення

Американська адміністрація з контролю за продуктами та ліками (FDA) затвердила засоби для короткострокового та довгострокового контролю маси тіла як доповнення до дієти, фізичних вправ та поведінкової терапії. Було показано, що майже усі схвалені FDA препарати для схуднення покращують глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2 типу та затримують прогресування до ЦД 2 типу у пацієнтів групи ризику (52). Фентермін та інші старі адренергічні засоби показані для короткочасного лікування (≤ 12 тижнів) (53). Чотири препарати для схуднення схвалені FDA для тривалого застосування (>12 тижнів) у пацієнтів з ІМТ ≥ 27 кг/м² з одним або кількома супутніми захворюваннями, пов'язаними з ожирінням (наприклад, ЦД 2 типу, артеріальна гіпертонія та/або дисліпідемія), що мотивовані схуднути (52). Лікарські засоби, схвалені FDA для лікування ожиріння, зведені в таблиці 8.2.

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою фентермін в Україні не зареєстрований.

Обґрунтування застосування ліків для схуднення полягає в тому, щоб допомогти пацієнтам дотримуватись дієтичних рекомендацій, у більшості випадків, модулюючи апетит або ситість. Надавачі повинні бути обізнаними щодо маркування продукції, яка має збалансувати потенційні переваги успішної втрати маси тіла та потенційні ризики прийому ліків для кожного пацієнта. Ці ліки протипоказані жінкам, які вагітні або активно намагаються завагітніти, і не рекомендується застосовувати жінкам, які

годують груддю. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні отримувати консультації щодо використання надійних методів контрацепції.

Оцінка ефективності та безпеки

Починаючи лікування лікарськими засобами для схуднення, оцінюйте швидкість схуднення та безпеку щонайменше щомісяця протягом перших 3 місяців і принаймні щоквартально після. Моделювання опублікованих клінічних випробувань послідовно показує, що пацієнти, які на ранніх термінах відреагували на лікування, мали поліпшені довготермінові результати (54-56). Якщо клінічні обставини (наприклад, погана переносимість) або інші міркування (наприклад, фінансові витрати або уподобання пацієнта) не впливають, ті, хто має достатню втрату маси тіла на ранніх термінах постійного прийому ліків для схуднення (як правило, визначений як > 5 % втрата маси тіла через 3 місяці використання), повинні продовжувати прийом препарату. Коли використання виявляється неефективним (зазвичай, втрата маси тіла < 5 % після 3 місяців використання), навряд чи подальше використання покращить результати; слід рекомендувати припинити прийом ліків та розглянути інші варіанти лікування.

Медичні пристрої для схуднення

Кілька малоінвазивних медичних пристроїв було затверджено FDA для короткочасної втрати маси тіла (57, 58). Залишається невідомим, як ці пристрої використовують для лікування ожиріння. Враховуючи високу вартість, обмежений страховий захист та недостатність даних про їх використання у пацієнтів із ЦД 2 типу на даний момент, медичні пристрої для схуднення не вважаються стандартом лікування ожиріння у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Метаболічна хірургія

Рекомендації

8.16 Метаболічна хірургія повинна бути рекомендованим варіантом лікування ЦД 2 типу у обстежених хірургами кандидатів з ІМТ ≥ 40 кг/м² та у дорослих з ІМТ 35,0-39,9 кг/м², які не досягають тривалого зниження маси тіла та контролю супутніх

захворювань (включаючи гіперглікемію) нехірургічними методами. **A**

8.17 Метаболічна хірургія може розглядатися, як варіант лікування ЦД 2 типу у дорослих з ІМТ 30,0-34,9 кг/м², які не досягають тривалого зниження маси тіла та контролю супутніх захворювань (включаючи гіперглікемію) нехірургічними методами. **A**

8.18 Метаболічну хірургію слід проводити у великих центрах із мультидисциплінарними групами, що мають досвід курації пацієнтів із ЦД 2 типу та хірургічних втручань на шлунково-кишковому тракті (ШКТ). **E**

8.19 Довготривалий контроль способу життя та рутинний моніторинг мікроелементів та поживних речовин повинні надаватися пацієнтам після операції, згідно з рекомендаціями щодо післяопераційного ведення пацієнтів після метаболічної хірургії, які розроблені національними та міжнародними професійними товариствами. **C**

8.20 Пацієнтів, які обмірковують можливість застосування метаболічної хірургії, слід оцінювати на предмет супутніх психологічних умов, соціальних та ситуаційних обставин, які можуть вплинути на результат операції. **B**

8.21 Пацієнти, які перенесли метаболічні операції, повинні регулярно обстежуватися для оцінки необхідності постійних послуг з охорони психічного здоров'я для допомоги у адаптації до медичних та психосоціальних змін після операції. **C**
Кілька операцій на ШКТ, включаючи часткові гастректомію та баріатричні процедури (44), сприяють різкій та тривалій втраті маси тіла та поліпшенню перебігу ЦД 2 типу у багатьох пацієнтів. Беручи до уваги масштаби та наслідки операції на ШКТ при гіперглікемії та експериментальні дані, щодо зміни анатомії ШКТ, подібні до тих, що існують при деяких метаболічних процедурах, безпосередньо впливають на гомеостаз глюкози (45), втручання зі сторони ШКТ пропонується як лікування ЦД 2 типу, тому їх називають «метаболічною хірургією».

Зараз накопичено значну кількість доказів, включаючи дані численних рандомізованих контрольованих (несліпих) клінічних

випробувань, які демонструють, що метаболічна хірургія сприяє досягненню адекватного контролю глікемії та зниженню серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням порівняно з модифікацією способу життя і/або медикаментозним лікуванням (17). Уповільнення прогресування мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань та раку спостерігалось лише у нерандомізованих обсерваційних дослідженнях (59-70). Когортні дослідження, в яких порівнюються хірургічні та нехірургічні пацієнти, припускають, що процедура може довготривало знизити смертність (60, 71).

Поки доступні декілька хірургічних втручань, переважна більшість процедур у Сполучених Штатах Америки — це лапароскопічна рукавна гастректомія та шунтування шлунку за Ру. В результаті цих хірургічних втручань створюється анатомічно менший за об'ємом шлунок і відбуваються зміни в секреції гормонів ШКТ. На підставі все більше зростаючих даних, кілька організацій та державних органів рекомендували розширити показання до метаболічної хірургії, включаючи пацієнтів з ЦД 2 типу, які не досягають тривалої втрати маси тіла та поліпшення перебігу супутніх захворювань (включаючи гіперглікемію) нехірургічними методами при ІМТ до 30 кг/м² (72-79). У РКД зафіксовано ремісію ЦД 2 типу під час післяопераційного спостереження в діапазоні від 1 до 5 років у 30-63 % пацієнтів з шунтуванням шлунку за Ру, що, як правило, призводить до більшої тривалості ремісії порівняно з іншими баріатричними операціями (17, 80). Наявні дані припускають зменшення відсотка пацієнтів з ремісією ЦД 2 типу з плином часу (81): у 35-50 % і більше пацієнтів, які досягають ремісії ЦД 2 типу одразу після метаболічної хірургії, в кінцевому підсумку розвивається рецидив. Однак середній «безсимптомний» період серед таких пацієнтів після шунтування шлунку за Ру становить 8,3 року (82, 83). З рецидивом ЦД 2 типу або без нього більшість пацієнтів, які перенесли операцію, отримують суттєве покращення рівня глікемії від вихідного рівня принаймні протягом від 5 (84, 85) до 15 років (60, 61, 83, 86-88).

Виявлено надзвичайно низькі передопераційні предиктори успіху, але молодший

вік, менша тривалість ЦД 2 типу (наприклад, < 8 років) (89), не використання інсуліну, підтримка втрати маси тіла та кращий глікемічний контроль, постійно пов'язані з більш високими показниками ремісії ЦД 2 типу та / або меншим ризиком відновлення маси тіла (60, 87, 89, 90). Більший вихідний об'єм вісцерального жиру також може допомогти покращити післяопераційні результати, особливо серед азіато-американських пацієнтів із ЦД 2 типу, які, як правило, мають більший об'єм вісцерального жиру в порівнянні з європейцями з ЦД 2 типу з аналогічним ІМТ (91). Окрім поліпшення глікемії, було показано, що метаболічна хірургія надає додаткові переваги для здоров'я в РКД, включаючи значне зниження факторів ризику серцево-судинних захворювань (17), зниження частоти захворювань на мікросудинні захворювання (92) та підвищення якості життя (84, 89, 93).

Хоча метаболічна хірургія показала покращення метаболічних профілів пацієнтів із ЦД 2 типу та патологічним ожирінням, встановлення ролі метаболічної хірургії у таких пацієнтів потребуватиме більш масштабних і тривалих досліджень (94).

Метаболічна хірургія є дорожчою, ніж нехірургічна стратегія управління, але ретроспективні аналізи та модельні дослідження дозволяють припустити, що метаболічна хірургія може бути ефективною з точки зору витрат або навіть економією витрат для пацієнтів з ЦД 2 типу. Однак результати значною мірою залежать від припущень щодо довготривалої ефективності та безпеки процедур (95, 96).

Побічні ефекти

Безпека метаболічної хірургії значно покращилася за останні кілька десятиліть, продовживши вдосконалення мінімально інвазивних підходів (лапароскопічна хірургія), посилену підготовку та навчання/атестацію та залучення мультидисциплінарних команд. Смертність при метаболічних операціях, як правило, становить 0,1-0,5 %, як і при холецистектоміях або гістеректоміях (97-101). Захворюваність також різко знизилася завдяки лапароскопічним підходам. Основні ускладнення та потреба в оперативному повторному втручанні спостерігаються у 2-6 % тих, хто переносить баріатричну хірургію, а

інші незначні ускладнення — до 15 % (97-106). Ці показники вигідно порівнюються із показниками інших часто виконуваних планових операцій (101). Емпіричні дані свідчать про те, що професіоналізм хірурга є важливим фактором для зниження смертності, ускладнень, повторних операцій та повторних госпіталізацій (107). Відповідно, метаболічна хірургія повинна проводитися у великих центрах із мультидисциплінарними групами, що мають досвід лікування ЦД 2 типу та хірургічних втручань на ШКТ.

Довготривалі проблеми включають демпінг-синдром (нудота, кольки та діарея), дефіцит вітамінів та мінералів, анемію, остеопороз та важку гіпоглікемію. (108). Довгострокові дефіцити поживних речовин та мікроелементів та пов'язані з ними ускладнення виникають із різною частотою залежно від типу хірургічного втручання і вимагають пожиттєвого прийому вітамінів/поживних добавок. Таким чином, довготривалий контроль стилю життя і рутинний моніторинг мікроелементів та харчових продуктів повинні надаватися пацієнтам після операції (109, 110). Гіпоглікемія після їжі найімовірніше виникає після шунтування шлунку за Ру (110, 111). Точна поширеність симптоматичної гіпоглікемії невідома. В одному з досліджень 11 % від 450 пацієнтів мали гіпоглікемію після шунтування шлунку за Ру або лапароскопічної рукавної гастректомії (108). Пацієнти, які перенесли метаболічну операцію, можуть мати підвищений ризик вживання психоактивних речовин, включаючи наркотики, алкоголь та куріння сигарет. Додаткові потенційні ризики метаболічної хірургії, які були описані, включають погіршення або нову депресію та тривогу, необхідність додаткової хірургічної операції на ШКТ та суїцидальні думки (112-115).

Пацієнти з ЦД 2 типу, яких госпіталізують для проведення метаболічної операції, також мають підвищений рівень депресії та інших основних психічних розладів (116). Тому кандидатів на метаболічну хірургію з історією вживання алкоголю, тютюну або психоактивних речовин, тяжкою депресією, суїцидальними намірами чи іншими психічними станами, слід оцінювати спеціалісту з психічного здоров'я, який має досвід у лікуванні ожиріння до розгляду можливості проведення хірургічного

втручання (117). Хірургічне втручання слід відкласти у пацієнтів з алкоголізмом, наркозалежних, із значною депресією, суїцидальними намірами чи іншими патологічними станами психічного здоров'я, доки ці умови не були розглянуті. Особам з передопераційною психопатологією слід регулярно проводити обстеження після метаболічних операцій, щоб оптимізувати управління психічним здоров'ям та забезпечити, щоб психічні симптоми не перешкоджали втраті маси тіла та зміні способу життя.

9. Фармакологічні підходи до цукрознижуючої терапії

Медикаментозна терапія цукрового діабету 1 типу

Рекомендації

- 9.1** Більшість пацієнтів із ЦД 1 типу потрібно лікувати за допомогою декількох щоденних ін'єкцій прандіального та базального інсуліну або безперервної підшкірної інфузії інсуліну. **A**
- 9.2** Більшість пацієнтів з ЦД 1 типу для зниження ризику гіпоглікемії повинні використовувати аналоги інсуліну швидкої дії. **A**
- 9.3** Розгляньте можливість навчання пацієнтів з ЦД 1 типу узгодженню дози прандіального інсуліну зі спожитими вуглеводами, правильному вживанню вуглеводів, контролю рівня глюкози в крові перед початком їжі та передбачуваній фізичній активності. **C**

Інсулінотерапія

Оскільки ключовою особливістю ЦД 1 типу є повне чи майже повне порушення функції β -клітин, інсулінотерапія має важливе значення для пацієнтів з ЦД 1 типу. Недостатня секреція інсуліну спричинює не тільки гіперглікемію, а й системні порушення обміну речовин, такі як гіпертригліцеридемія і кетоацидоз, так само як і тканинний катаболізм, що може загрожувати життю. Протягом останніх трьох десятиліть зібрано докази щодо застосування декількох щоденних ін'єкцій інсуліну чи його безперервного підшкірного введення через інсулінову пом-

пу, що забезпечує найкраще поєднання ефективності та безпеки у пацієнтів з ЦД 1 типу.

У дослідженні «Контроль та ускладнення діабету (DDCT)» було продемонстровано, що застосування інтенсивної терапії з кількома щоденними ін'єкціями інсуліну чи безперервного підшкірного введення знижувало рівень HbA1c і було пов'язане з покращенням довгострокових результатів (1-3). Дослідження проводили з використанням людських інсулінів короткої (звичайної) та середньої тривалості дії (нейтральний протамін Хагедорна (НПХ інсулін)). У цьому знаковому дослідженні інтенсивний контроль глікемії з більш низьким рівнем HbA1c (7 %) призвів до зниження частоти мікроvasкулярних ускладнень на ~ 50% протягом 6 років лікування. Незважаючи на кращі мікро- і макросудинні наслідки, а також позитивний вплив на рівень смертності з будь-якої причини інтенсивна терапія була пов'язана з більшою частотою важкої гіпоглікемії, ніж звичайне лікування (62 порівняно з 19 епізодами на 100 пацієнт-років терапії). Спостереження за пацієнтами у дослідженні DDCT понад 10 років після активного лікувального компоненту дослідження продемонструвало більш низьку частоту макросудинних і мікросудинних ускладнень у групі, яка отримувала інтенсивне лікування (2, 4).

За останні 25 років розроблені аналоги інсуліну швидкої та тривалої дії, які мають чітку фармакокінетику порівняно з рекомбінантними людськими інсулінами: аналоги базального інсуліну мають довшу тривалість дії з більш низькою концентрацією в плазмі і профілем активності, ніж НПХ інсулін; аналоги швидкої дії мають швидший початок і пік та меншу тривалість дії, ніж звичайний людський інсулін. У пацієнтів із ЦД 1 типу лікування аналогами інсулінів асоціюється з меншою частотою гіпоглікемії та збільшення маси тіла, а також зниженням рівня HbA1c у порівнянні з людськими інсулінами (5-7). Зовсім недавно були представлені дві нові ін'єкційні композиції інсуліну з покращеними профілями швидкої дії: інгаляційний людський інсулін має швидкий пік та скорочену тривалість дії у порівнянні з аналогами інсуліну швидкої дії і може спричиняти гіпоглікемію та збільшення маси тіла (8), аналоги інсуліну більш швидкої дії інсуліни аспарт та

лізпро знижують амплітуду післяпрандіальної глікемії краще, ніж аналоги швидкої дії (9, 9a, 9b). Необхідні подальші дослідження, щоб встановити чітке місце для цих агентів у сфері управління цукровим діабетом. Крім того, нові базальні аналоги інсулінів більш тривалої дії (гларгін (300 Од/мл) або деглюдек) можуть призводити до нижчого ризику гіпоглікемії у порівнянні з гларгіном 100 Од/мл у пацієнтів із ЦД 1 типу (10, 11). Незважаючи на переваги аналогів інсуліну у пацієнтів із ЦД 1 типу, для деяких пацієнтів витрати та / або інтенсивність лікування, необхідні для їх використання, є надмірними. Існує декілька підходів до лікування інсуліном, і головною рекомендацією щодо лікування ЦД 1 є те, що певна форма інсуліну надається незапланованим режимом, призначеним для окремого пацієнта, щоб захистити їх від діабетичного кетоацидозу та уникнути значної гіпоглікемії, докладаючи всіх зусиль для досягнення цільового рівня глікемії для пацієнта.

Більшість досліджень, що порівнюють ефективність багаторазових ін'єкцій та безперервної підшкірної інфузії (помпова терапія), були відносно невеликими та нетривалими. Однак нещодавній систематичний огляд та метааналіз продемонстрували, що лікування з використанням помп має незначні переваги у зниженні рівня HbA1c (20,3 % [95 % ДІ від 20,58 до 20,02]) і частоти важкої гіпоглікемії у дітей та дорослих (12). Не існує рекомендацій щодо вибору того, яка форма введення інсуліну є найкращою для конкретного пацієнта (ін'єкційна або помпова); необхідні подальші дослідження для створення настанов з вибору тактики лікування (13).

Впровадження у клінічну практику апаратів безперервного моніторингу глікемії виявилось корисним за деяких конкретних обставин. При використанні інсулінових помп з датчиками контролю глікемії у пацієнтів з ЦД 1 типу спостерігалось зниження частоти нічної гіпоглікемії внаслідок автоматичного призупинення введення інсуліну при досягненні заданого рівня глікемії (13-15). При виборі системи доставки інсуліну слід враховувати переваги для пацієнта, вартість, режим інсулінотерапії та можливості самоконтролю (див. Розділ 7 «Технологічне забезпечення лікування діабету»).

Американська адміністрація з контролю за продуктами та ліками (FDA) затвердила застосування гібридних систем насосів замкнутого циклу. Безпека та ефективність застосування гібридних систем замкнутого циклу у підлітків та дорослих із ЦД 1 типу була підтверджена в літературі (16,17), і останні дані свідчать про те, що система насосів замкнутого циклу більш ефективна порівняно з сенсоррегульованою помповою терапією для контролю рівня глікемії та зниження частоти гіпоглікемії (не більше 3 на місяць) у дітей та дорослих із ЦД 1 типу (18). У міжнародному 6-місячному дослідженні з використанням системи насосів замкнутого циклу у пацієнтів з ЦД 1 типу віком менше 14 років показано, що така терапія пов'язана з більшим відсотком часу, проведеного в цільовому глікемічному діапазоні, зниженням середнього рівня глюкози і HbA1c та з нижчим відсотком часу, проведеного в гіпоглікемії, порівняно із застосуванням сенсоррегульованої системи насосів (19).

Інтенсивне лікування інсуліном з використанням безперервної підшкірної інфузії (помпова терапія) та постійний моніторинг рівня глюкози слід розглядати у більшості пацієнтів. Автоматизовані системи доставки інсуліну можуть бути розглянуті у дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу, які мають навик їх використання, з метою подовження часу, проведеного в цільовому глікемічному діапазоні, зменшення рівня HbA1c та ризику гіпоглікемії (19). Див. Розділ 7 «Технологічне забезпечення лікування діабету», в якому обговорюються пристрої для доставки інсуліну.

Загалом, пацієнтам із ЦД 1 типу потрібно 50% добової дози інсуліну у вигляді базального інсуліну та 50 % у вигляді прандіального. Як правило, потреба в інсуліні може бути визначена на основі маси тіла пацієнта, при цьому типові дози становлять від 0,4 до 1,0 Од/кг/добу. Під час статевого дозрівання, вагітності та певних захворювань існує потреба у збільшенні дози інсуліну. У настановах Американської діабетичної асоціації та JDRF type 1 Diabetes Sourcebook рекомендована типова стартова доза для лікування метаболічно стабільних пацієнтів з ЦД 1 типу становить 0,5 Од/кг/добу, причому половина цієї дози вводиться у вигляді прандіального інсуліну і використовується

для контролю рівня глюкози в крові після їжі, інша половина — у вигляді базального інсуліну для контролю глікемії в період між прийомами їжі (20); ці настанови містять детальну інформацію про інтенсифікацію терапії для задоволення індивідуальних потреб. Крім того, ретельний огляд принципів лікування ЦД 1 типу, опублікований в позиційній заяві Американської діабетичної асоціації «Ведення діабету 1 типу впродовж життя» (21).

Типові схеми багаторазових ін'єкцій інсуліну і пацієнтів з ЦД 1 типу поєднують введення інсулінів короткої дії (прандіальні) перед вживанням їжі з ін'єкціями інсуліну більш тривалої дії (базальний), як правило, на ніч. Доза базального інсуліну титрується до досягнення цільового рівня глікемії натще. Підвищення рівня глікемії після їжі краще контролювати своєчасним введенням прандіального інсуліну. Оптимальний час введення прандіального інсуліну варіює залежно від фармакокінетики препарату (звичайний, аналог інсуліну короткої дії, інгаляційний), рівня глюкози в крові перед їжею та споживання вуглеводів. Отже, рекомендації щодо введення інсуліну повинні бути індивідуальними. Фізіологічна секреція інсуліну змінюється залежно від глікемії, об'єму їжі та потреби тканин в глюкозі. Щоб наблизитись до фізіологічної секреції інсуліну у людини, в лікуванні пацієнтів із ЦД 1 типу інсуліном використовують розроблені стратегії коригування доз на основі прогнозованих потреб. Таким чином, навчання пацієнтів основам корекції дози прандіального інсуліну з урахуванням споживання вуглеводів, рівня глюкози перед початком їжі та передбачуваної активності, може бути ефективним і повинно пропонуватися більшості пацієнтів (22, 23). Для пацієнтів, у яких підрахунок вуглеводів є ефективним, оцінка вмісту жиру та білку в стравах може використовуватися для визначення дози інсуліну для отримання додаткової користі (24).

Техніка ін'єкції інсуліну

Організація правильного розуміння техніки ін'єкцій інсуліну пацієнтом та/або доглядачем є важливою для оптимізації контролю рівня глюкози та безпеки використання інсуліну. Таким чином, важливе правиль-

не введення інсуліну у відповідні тканини. Були опубліковані інші рекомендації, в яких описуються найкращі техніки виконання ін'єкцій інсуліну (25). Правильна техніка включає виконання ін'єкцій у відповідні ділянки тіла, зміну місця ін'єкції, відповідний догляд за місцем ін'єкції для уникнення інфікування чи інших ускладнень, а також уникнення внутрішньом'язового (ВМ) введення інсуліну.

Екзогенний інсулін слід вводити в підшкірну клітковину, а не внутрішньом'язово. Рекомендовані місця для виконання ін'єкції інсуліну включають живіт, стегна, сідниці та плече. Оскільки абсорбція інсуліну з місць виконання ВМ ін'єкцій відрізняється залежно від активності м'язу, то ненавмисна ВМ ін'єкція може призвести до непередбачуваного всмоктування інсуліну і варіативного впливу на рівень глюкози; тому в декількох повідомленнях ВМ ін'єкції інсуліну пов'язували з частотою та незрозумілими гіпоглікеміями. Ризик ВМ введення інсуліну підвищується у молодих та худих пацієнтів при виконанні ін'єкцій у кінцівки, а не у ділянки тулуба (живіт та сідниці), також при використанні довгих голок. Нещодавні дані підтверджують ефективність та добру толерантність при використанні коротких голок (наприклад, шприц-ручки з довжиною голки 4 мм) у порівнянні з довгими (25, 26), включаючи дослідження, проведені у дорослих пацієнтів з ожирінням (27). Крім того, для уникнення ліпогіпертрофії та ліпоатрофії необхідно регулярно змінювати місце ін'єкції (21). Ліпогіпертрофія може сприяти погіршенню абсорбції інсуліну, підвищенню варіативності рівнів глікемії та незрозумілим гіпоглікемічним епізодам (28). Пацієнти та/або особи, що здійснюють догляд за ними, повинні бути інформовані щодо правильної зміни місця ін'єкції та навчені розпізнавати та уникати ділянок ліпогіпертрофії (21). Як зазначено в таблиці 4.1, перевірка місця ін'єкції інсуліну на наявність ліпогіпертрофії, а також оцінка використання ін'єкційного пристрою та правильності ін'єкційної методики є ключовими компонентами всебічної медичної оцінки діабету та плану лікування. Як зазначалося вище, зараз з'явилися численні публікації доказових рекомендацій щодо введення інсуліну. Правильна техніка

виконання ін'єкцій інсуліну може сприяти більш ефективному використанню інсулінотерапії і, таким чином, має потенціал для покращення клінічного перебігу діабету.

Лікування цукрового діабету 1 типу не інсуліном

У якості доповнення до лікування ЦД 1 типу інсуліном вивчалась ефективність застосування ін'єкційних та пероральних препаратів, що знижують рівень глікемії. Прамлінтид є препаратом природного пептиду β -клітин аміліну і схвалений для застосування у дорослих із ЦД 1 типу. Результати РКД з додавання прамлінтиду до інсулінотерапії свідчать про варіативне зниження рівня HbA1c (0-0,3 %) та маси тіла (1-2 кг) (27, 28). Аналогічні результати були отримані при дослідженні декількох препаратів, що в даний час схвалені для лікування тільки ЦД 2 типу. Додавання метформіну до лікування дорослих з ЦД 1 типу спричинило незначне зниження маси тіла та рівня ліпідів, однак не покращило рівень HbA1c (29, 30). Додавання до інсулінотерапії агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1) ліраглутиду або ексенатиду у пацієнтів з ЦД 1 типу у порівнянні з ізольованим застосуванням інсуліну спричинило незначне (0,2 %) зниження рівня HbA1c, а також зменшення маси тіла ~ 3 кг (31). Подібним чином, додавання до інсулінотерапії інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 (іНЗКТГ 2) було пов'язане з покращенням рівня HbA1c та зменшенням маси тіла в порівнянні з ізольованим застосуванням інсулінотерапії (32, 33); однак використання іНЗКТГ 2 також пов'язане з більшою кількістю побічних ефектів, включаючи кетоацидоз. Застосування двокомпонентного іНЗКТГ 2 сотагліфлозину в даний час розглядається FDA і, якщо його застосування буде схвалене, то він стане першим додатковим пероральним препаратом для лікування ЦД 1 типу.

Ризики та переваги застосування допоміжних препаратів, ефективність яких перевищує таку у прамлінтиду, продовжують вивчатись одночасно с процесом законодавчого врегулювання їх використання; однак на даний момент застосування цих препаратів у контексті ЦД 1 типу не дозволене (37).

Таблиця 9.1. Специфічні медикаментозні фактори та фактори зі сторони пацієнта, які слід врахувати при виборі схеми цукрознижуючої терапії у дорослих з ЦД 2 типу

	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна маси тіла	СС ефекти	
				АСССЗ	ЗНС
Метформін	Висока	Ні	Нейтрально (незначна втрата)	Потенційна користь	Нейтральні
Інгібітори НЗКТГ-2	Середня	Ні	Втрата	Користь: емпагліфлозин +, канагліфлозин	Користь: емпагліфлозин+, канагліфлозин дапагліфлозин
аГПП-1	Висока	Ні	Втрата	Нейтральні: ліксізенаїд Користь: ліраглуїд+ >семаглуїд >ексенаїд з подовженим вивільненням	Нейтральні
Інгібітори ДПП-4	Середня	Ні	Нейтрально	Нейтральні	Потенційний ризик: саксагліптин, алогліптин
Тіазолідиндіони	Висока	Ні	Збільшення	Потенційна користь: піоглітазону	Збільшення ризику
Похідні сільфоніл-сечо вини (2 покоління)	Висока	так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні
Інсулін Людський інсулін Аналоги	Найвища	Так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні

Примітки: * – для отримання специфічних рекомендацій щодо дозування зверніться до інструкції про застосування. + –Користь при ССЗ підтверджена FDA. ЗСН – застійна серцева недостатність; СС – серцево-судинні; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ДКА – діабетичний кетоацидоз; ДХН – діабетична хвороба нирок; аГПП-1 – агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; НЗКТГ-2 – натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу; ПШ – підшкірна; ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу.

Вартість	Оральні/П Ш	Ниркові ефекти		Особливості застосування
		Прогресування/ ДХН	Спосіб дозування/ застосування*	
Низька	Оральні	Нейтральні	Протипоказання при рШКФ<30	Загальні шлунково-кишкові побічні ефекти (діарея, нудота) Потенційний розвиток дефіциту вітаміну В12
Висока	Оральні	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин, дапагліфлозин	Ниркові дози потребують корекції (канагліфлозин, дапагліфлозин, ампагліфлозин, ертугліфлозин)	Чорна скринька FDA: ризик ампутації (канагліфлозин) Ризик переломів (канагліфлозин) Ризик ДКА (усі препарати, рідше при ЦД 2 типу) Інфекції сечостатевого шляху. Ризик гіповолемії, гіпотензії, ХС ЛПНЩ. Ризик гангрени Фурн'є
Висока	ПШ	Користь: ліраглутид	Ниркові дози потребують корекції (ексенатид, ліксенатид) з обережністю на початку лікування чи при збільшенні дози — потенційний ризик гострої ниркової недостатності	Чорна скринька FDA: ризик С-клітинної тиреоїдної пухлини (ліраглутид, альбіглутид, дулаглутид, ексенатид з подовженим вивільненням). Шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, блювання, діарея) Реакція в місцях ін'єкцій. Ризик гострого панкреатиту
Висока	Оральні	Нейтральні	Ниркові дози потребують корекції (ситагліптин, саксагліптин, алогліптин); можна використовувати при порушенні функції нирок. Лінагліптин не потребує корекції дози	Потенційний ризик гострого панкреатиту. Біль у суглобах
Низька	Оральні	Нейтральні	Немає потреби у корекції дози. Загалом не рекомендовані при порушенні функції нирок через потенційну здатність до затримки рідини	Чорна скринька FDA: застійна серцева недостатність (піоглітазон, росіглітазон). Затримка рідини (набряки, серцева недостатність). Користь при НАСГ. Ризик переломів. Рак сечового міхура (піоглітазон) ХС- ЛПНЩ (росіглітазон)
Низька	Оральні	Нейтральні	Глібурид: не рекомендується. Гліпізид та глімпірид: обережний початок лікування для уникнення гіпоглікемії	Особливе застереження FDA: щодо ризику зростання серцево-судинної смертності, що базується на дослідженнях старих препаратів сульфонілсечовини (толбутамід)
Низька Висока	ПШ ПШ	Нейтральні	Застосування низьких доз інсуліну потребує зниження рШКФ; титрувати до клінічної відповіді	Реакція в місцях ін'єкцій. Підвищений ризик гіпоглікемії при застосуванні людських інсулінів (НПХ чи готових сумішей) у порівнянні з аналогами

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2022 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: канагліфлозин, ертугліфлозин, ліксенатид, ексенатид, альбіглутид, дулаглутид, алогліптин, лінагліптин, росіглітазон та толбутамід в Україні не зареєстровані. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу глібурид — глібенкламід.

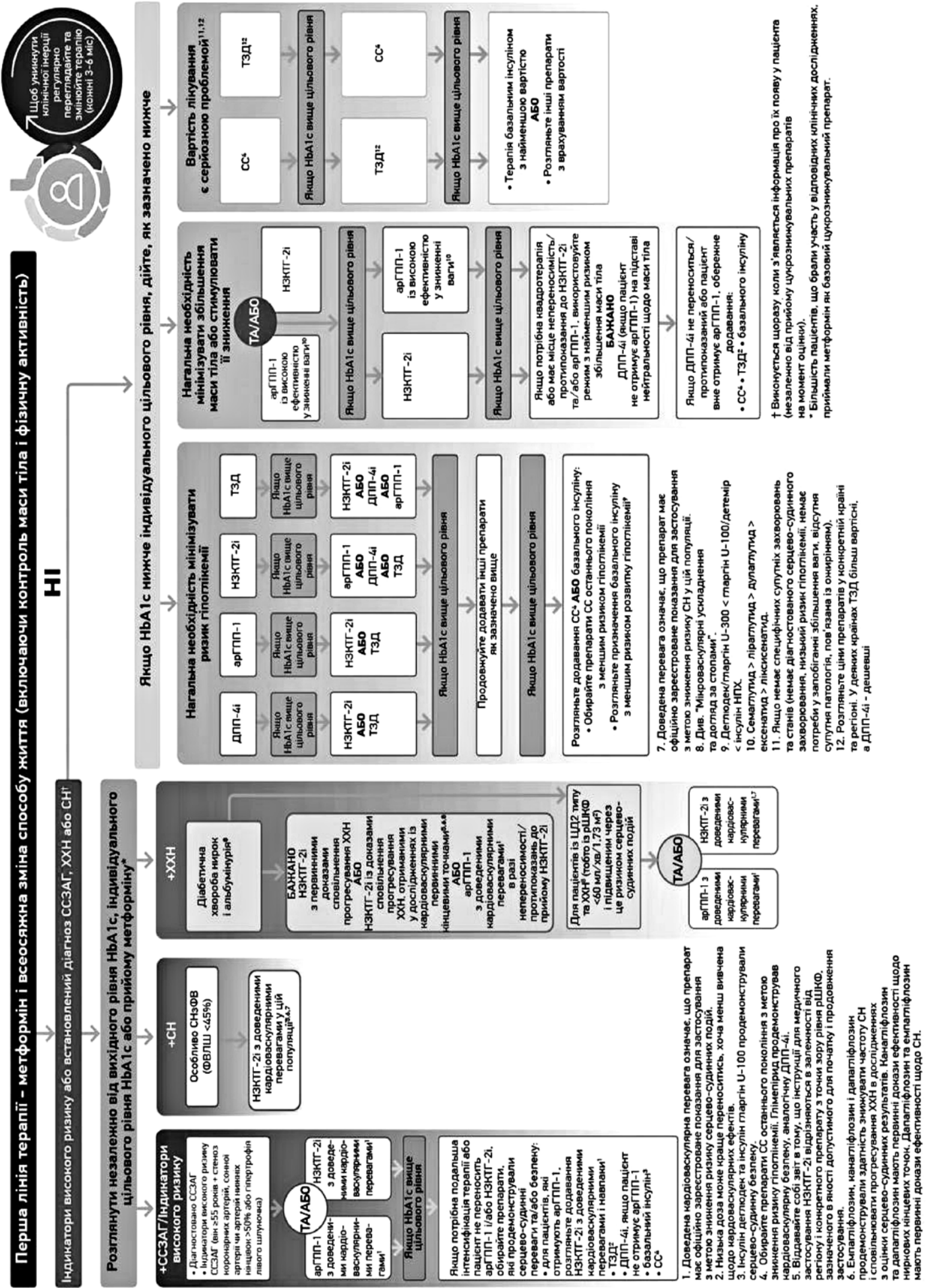


Рис. 9.1. Цукрознижуюча терапія при ЦД 2 типу (ADA, 2021)

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами прамлінтид, ексенатид та сотагліфлозин в Україні не зареєстровані.

Хірургічне лікування цукрового діабету 1 типу

Трансплантація підшлункової залози та острівців Лангерганса

Трансплантація підшлункової залози та острівців Лангерганса нормалізує рівень глюкози в крові, однак з метою уникнення відторгнення трансплантата і рецидиву аутоімунного руйнування острівців вона потребує імуносупресії пожиттєво. Враховуючи потенційні несприятливі наслідки імуносупресивної терапії, трансплантацію підшлункової залози слід проводити пацієнтам з ЦД 1 типу, які одночасно потребують трансплантації нирки, пацієнтам після трансплантації нирок або з рецидивуючим кетоацидозом або важкою гіпоглікемією, що утримуються незважаючи на лікування для зниження цукру крові (34).

Медикаментозна терапія цукрового діабету 2 типу

Рекомендації

- 9.4** Метформін є найкращим початковим препаратом для лікування ЦД 2 типу. **А**
- 9.5** Після початку лікування, використання метформіну слід продовжувати до тих пір, доки він буде добре переноситися пацієнтом і не виникнуть протипоказання; інші препарати, включаючи інсулін, слід додавати до лікування метформіном. **А**
- 9.6** У деяких пацієнтів із ЦД 2 типу для ініціації лікування може розглядатися рання комбінована пероральна цукрознижуюча терапія. **А**
- 9.7** Раннє введення до схеми лікування інсуліну слід розглядати, якщо є ознаки катаболізму (втрата маси тіла), наявні симптоми гіперглікемії або рівень HbA1c (> 10 %) чи рівень глюкози в крові ($\geq 16,7$ ммоль/л) є дуже високими. **Е**
- 9.8** При виборі препаратів для медикаментозної терапії слід використовувати пацієнт-орієнтований підхід. Слід розглянути

питання наявності супутніх захворювань (атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ), серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок (ХХН)), ризик гіпоглікемії, вплив на масу тіла, вартість, ризик побічних ефектів і користь для пацієнта (таблиця 9.1 та рис. 9.1). **Е**

- 9.9** У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою наявністю АСССЗ в якості частини цукрознижуючої терапії рекомендується застосування іНЗКТГ 2 або аГПП-1, що продемонстрували користь для серцево-судинних захворювань (таблиця 9.1, таблиця 10.3.В, таблиця 10.3.С) (рис. 9.1 та розділ 10). **А**
- 9.10** У пацієнтів із ЦД 2 типу надавати перевагу аГПП-1, а не інсуліну, коли це можливо. **А**
- 9.11** Не слід відкладати інтенсифікацію лікування у пацієнтів із ЦД 2 типу з відсутністю прогресу у досягненні терапевтичних цілей. **В**
- 9.12** Схему лікування слід оцінювати через регулярні інтервали часу (кожні 3-6 місяців) і, за необхідністю, коригувати з урахуванням появи нових факторів ризику (рис. 4.1 та таблиця 9.1). **Е**
- 9.13** Клініцисти повинні знати про можливість передозування базального інсуліну. Клінічні сигнали, які можуть вказувати на неадекватність дози базального інсуліну, включають дозу більше $\sim 0,5$ МО/кг, високий рівень глікемії перед сном і до ранку або після їжі, гіпоглікемія (усвідомлена або невідома) та висока варіабельність глікемії. Клінічні сигнали повинні спонукати до подальшої індивідуалізації терапії. **Е**
- Консенсусна доповідь Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету «Менеджмент гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу, 2018» та оновлена версія 2019 року (35, 36) рекомендує застосовувати пацієнт-орієнтований підхід під час вибору фармакологічного лікування (схема 9.1). Він включає врахування ефективності та ключових факторів зі сторони пацієнта: 1) важливі коморбідні стани, такі як АСССЗ, ХХН і СН (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» та Розділ 11 «Мікрovasку-

Використовуйте принципи з рис. 1, у тому числі посилайте поведінкові втручання (управління вагою та фізичні навантаження) та забезпечте навчання та підтримку самоконтролю діабету для досягнення індивідуальних глікемічних цілей



Якщо для зниження HbA1c необхідна ін'єкційна терапія¹

Розгляньте арГПП-1 у більшості пацієнтів до інсуліну²
ІНІЦІАЦІЯ: розпочніть з адекватної стартової дози для обраного препарату (варіює у межах класу)
ТИТРАЦІЯ: титруйте до підтримуючої дози (варіює у межах класу)

Якщо пацієнт вже отримувє арГПП-1 АБО арГПП-1 не підходить АБО інсулін має переваги у даному випадку

Якщо HbA1c вище цільового рівня

Додайте базальний інсулін³
 Вибір базального інсуліну має базуватись на пацієнт-специфічних факторах, у тому числі враховувати вартість

Додайте базальний аналог або інсулін НПХ перед сном
ІНІЦІАЦІЯ: розпочніть з 10 МО на добу АБО 0,1-0,2 МО/кг на добу
ТИТРАЦІЯ:
 • Встановіть цільовий рівень глюкози крові натще
 • Оберіть алгоритм титрації, заснований на доказах, наприклад, підвищуйте дозу на 2 МО кожні 3 дні до досягнення цільового рівня глюкози крові натще без гіпоглікемії • У випадку гіпоглікемії встановіть її причину, якщо вона незрозуміла, зменшіть добову дозу інсуліну на 10-20%

Оцініть адекватність дози базального інсуліну
 Розгляньте клінічні сигнали надмірної базальної інсулінотерапії та потреби у додатковій терапії (наприклад, добова доза базального інсуліну > 0,5 МО/кг, значна різниця між рівнем глюкози крові перед сном та зранку або до і після їжі, гіпоглікемія (усвідомлена або несвідомі), висока варіабельність глікемії).

Якщо HbA1c вище цільового рівня

Розгляньте призначення арГПП-1, якщо його ще немає в схемі терапії
 При додаванні арГПП-1 розгляньте зниження дози інсуліну в залежності від поточної глікемічної оцінки та пацієнт-специфічних факторів

Додайте прандіальний інсулін⁴
 Зазвичай додають одну дозу з найбільшим прийомом їжі чи з прийомом їжі, що призводить до найбільшого підвищення постпрандіальної глікемії. Прандіальний інсулін може вводиться окремо чи змішуватись із інсуліном НПХ, якщо це доречно.
ІНІЦІАЦІЯ:
 • 4 МО на добу або 10% від дози базального інсуліну
 • Якщо рівень HbA1c <8%, розглянути можливість зниження добової дози базального інсуліну на 4 МО або на 10%
ТИТРАЦІЯ:
 • Підвищення дози на 1-2 МО або на 10-15% двічі на тиждень
 • При випадках гіпоглікемії з незрозумілих причин знизити дозу інсуліну на 10-20%

При застосуванні інсуліну НПХ перед сном розглянути перехід на використання інсуліну НПХ двічі на день
 Такий перехід повинен базуватись на індивідуальних потребах пацієнта та поточному контролю глікемії. Один з можливих варіантів такої схеми лікування:
ІНІЦІАЦІЯ:
 • Загальна доза = 80% від поточної дози інсуліну НПХ, що вводиться перед сном
 • Введення 2/3 дози в ранковий час
 • Введення 1/3 дози перед сном
ТИТРАЦІЯ:
 • Титрувати відповідно до індивідуальних потреб

Якщо HbA1c вище цільового рівня

Якщо HbA1c вище цільового рівня

Поетапне додавання ін'єкцій прандіального інсуліну (спочатку дві, згодом три додаткові ін'єкції на добу)

Перехід до повноцінного базально-болісного режиму інсулінотерапії (гобто базальний інсулін та прандіальний інсулін із кожним прийомом їжі)

Розглянути «спліт-мікс» режим інсулінотерапії
 Дозволяє окремо коригувати дози інсуліну НПХ та інсуліну короткої/швидкої дії
ІНІЦІАЦІЯ:
 • Загальна доза інсуліну НПХ = 80% від поточної дози інсуліну НПХ
 • 2/3 дози перед сніданком
 • 1/3 дози перед вечерею
 • До кожної ін'єкції додати інсулін короткої/швидкої дії 4 МО чи 10% від дози інсуліну НПХ
ТИТРАЦІЯ:
 • Титрувати кожний компонент окремо в залежності від індивідуальних потреб

Розгляньте використання попередньо змішаних інсулінів двічі на день
ІНІЦІАЦІЯ:
 • Зазвичай загальна доза інсуліну не змінюється, хоча може бути необхідна корекція відповідно до індивідуальних потреб
ТИТРАЦІЯ:
 • Відповідно до індивідуальних потреб

1. Розгляньте інсулін як ін'єкційну терапію першої лінії, якщо є ознаки переважання катаболізму, наявні симптоми гіперглікемії, рівень HbA1c >10% або рівень глікемії >16,7 ммоль/л, можливий діагноз ЦД 1 типу.
2. При виборі арГПП-1 врахуйте вподобання пацієнта, необхідне зниження рівня HbA1c, ефективність щодо зменшення маси тіла, частоту ін'єкцій. Якщо має місце серцево-судинна патологія, розгляньте арГПП-1 із доведеними кардіоваскулярними перевагами. Прийнятним є як ін'єкційне введення, так і пероральний прийом арГПП-1.
3. Для пацієнтів, які отримують арГПП-1 і базальний інсулін, слід розглянути фіксовані комбінації (наприклад, деглудек/ліраглутид або гларгін/ліксісенатид).
4. Розгляньте перехід від вечірнього введення інсуліну НПХ до базального аналога інсуліну, якщо в пацієнта розвивається гіпоглікемія та/або пацієнт часто забуває застосовувати інсулін НПХ увечері (можливо, в таких випадках буде кращою ін'єкція базального інсуліну тривалої дії в першій половині дня).
5. Якщо необхідне додавання прандіального інсуліну до інсуліну НПХ, слід розглянути «спліт-мікс» режим чи попередньо змішані інсуліни з метою зменшення кількості ін'єкцій.

Рис. 9.2. Інтенсифікація ін'єкційної терапії, ADA, 2021

лярні ускладнення та лікування»); 2) ризик гіпоглікемії; 3) вплив на масу тіла; 4) побічні ефекти; 5) вартість і 6) користь для пацієнта. Разом з будь-якою медикаментозною терапією пацієнту слід наголосити на необхідності корекції способу життя, що покращує стан здоров'я (див. Розділ 5 «Корекція способу життя»). Для вивчення рекомендацій, специфічних для пацієнтів похилого віку, а також дітей та підлітків з ЦД 2 типу див. Розділ 12 «Літні люди» та Розділ 13 «Діти та підлітки». Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання і управління ризиками» та розділ 11 «Мікросудинні ускладнення та догляд за ногами» містять рекомендації щодо використання медикаментозної терапії в лікуванні серцево-судинних захворювань та ХХН, відповідно.

Початкова терапія

Терапію метформіном слід розпочинати одразу після встановлення діагнозу ЦД 2 типу (за відсутності протипоказань); для більшості пацієнтів у поєднанні з корекцією способу життя такої монотерапії буде недостатньо. Метформін є ефективним, безпечним, недорогим і здатний знижувати ризик серцево-судинних подій і смерті (40). Додаткові та/або альтернативні засоби можуть розглядатися за особливих обставин, наприклад, у пацієнтів із встановленим або підвищеним ризиком серцево-судинних або ниркових ускладнень (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання і управління ризиками»). Метформін доступний у формі з негайним вивільненням (для дворазового прийому на добу) або у формі із пролонгованим вивільненням, яку можна приймати один раз на добу. У порівнянні із препаратами сульфонілсечовини, метформін, як препарат першої лінії, має сприятливий вплив на рівень HbA1c, масу тіла та рівень серцево-судинної смертності (41); кількість систематизованих даних щодо ефективності інших пероральних цукрознижуючих препаратів для початкової терапії ЦД 2 типу дуже обмежена. Основними побічними ефектами метформіну є ШКТ непереносимість препарату у вигляді здуття живота, дискомфорту в черевній порожнині та діареї; їх можна пом'якшити шляхом поступового титрування дози. Препарат виводиться шляхом ниркової фільтрації, тому дуже високі концентрації циркулюючого

метформіну (наприклад, внаслідок передозування або розвитку гострої ниркової недостатності) пов'язані з лактоацидозом. Проте на даний час відомо, що розвиток цих ускладнень відбувається дуже рідко, то метформін можна безпечно застосовувати у пацієнтів із ЦД 2 типу із зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ); FDA переглянула інструкцію до метформіну задля відображення безпеки його застосування у пацієнтів із ЦД 2 типу із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² (39). Нещодавнє рандомізоване дослідження підтвердило попередні спостереження, що прийом метформіну пов'язаний із розвитком дефіциту вітаміну B12 та погіршенням симптомів невропатії (40). Це співпадає з висновками нещодавнього дослідження «Програма попередження наслідків цукрового діабету (DPPOS)», в якому запропоновано проводити періодичне визначення рівня вітаміну B12 (41).

У пацієнтів із наявністю протипоказань або непереносимістю метформіну початкова терапія має базуватися на факторах, притаманних пацієнту; слід розглянути можливість застосування препарату з іншого класу, як це показано на рис. 9.1. Якщо рівень HbA1c на 1,5 % перевищує цільовий рівень (див. Розділ 6 «Глікемічні цілі» для отримання додаткової інформації щодо вибору відповідних цілей лікування), то для її досягнення більшість пацієнтів потребуватиме подвійної комбінованої терапії (42). Перевага інсуліну полягає в тому, що він є ефективним у тих випадках, в яких інші препарати не діють, тому питання його застосування у якості частини комбінованої схеми лікування має розглядатися за наявності гіперглікемії, особливо за умов присутності ознак катаболізму (втрата маси тіла, гіпертригліцеридемія, кетоз). Слід розглядати можливість початку інсулінотерапії навіть в процесі підтвердження діагнозу чи на початку лікування у випадках, коли рівень глюкози крові становить $\geq 16,7$ ммоль/л або рівень HbA1c > 10 %, або якщо у пацієнта є симптоми гіперглікемії (тобто, поліурія або полідипсія) або ознаки катаболізму (втрата маси тіла) (рис. 9.2).

Після усунення глюкозної інтоксикації часто стає можливим спрощення режиму лікування та/або перехід на пероральні форми препаратів. Однак є дані, що пацієнти з не-

контрольованою гіперглікемією, асоційованою з ЦД 2 типу, також можуть ефективно лікуватися препаратами сульфонілсечовини (43).

Комбінована терапія

Оскільки ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням у більшості пацієнтів підтримка адекватного контролю глікемії на монотерапії метформіном часто можлива лише протягом декількох років, після чого необхідна комбінована терапія. Сучасні рекомендації полягають у використанні поетапного додавання пероральних препаратів до метформіну з метою утримання рівня HbA1c в цільовому діапазоні. Це дозволяє чіткіше оцінити позитивні та негативні ефекти нових препаратів, зменшує ризик та витрати пацієнта (44); виходячи з цих факторів, послідовне додавання пероральних препаратів до метформіну стало стандартом лікування. Однак є дані на підтримку початкової комбінованої терапії для більш швидкого досягнення цільових показників контролю глікемії (45, 46) та більш тривалого гіпоглікемічного ефекту (47). Дослідження

«Ефективність віддагліптину у поєднанні з метформіном для раннього лікування цукрового діабету 2 типу» (VERIFY) продемонструвало, що початкова комбінована терапія перевершує за ефективністю послідовне додавання препаратів (48). У дослідженні VERIFY у учасників, які отримували початкову комбінацію метформіну та інгібітора дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) віддагліптин, спостерігалось більш повільніше зниження рівня глікемічного контролю у порівнянні з монотерапією метформіном та віддагліптином, доданого до метформіну. Ці результати не були узагальнені для пероральних цукрознижуючих препаратів, окрім віддагліптину, проте можна припустити, що більш інтенсивне раннє лікування має певні переваги, які слід розглядати як спільний процес прийняття рішень з пацієнтом і доцільне у пацієнтів із рівнем HbA1c на 1,5-2,0 % вище цільового.

Не слід відкладати рекомендації щодо інтенсифікації лікування у пацієнтів, у яких не досягнуто цілей лікування. Спільне прийняття рішень має важливе значення в дискусіях щодо інтенсифікації лікування. Вибір цукрознижуючих засобів, що додаються до

метформіну, базується на клінічних особливостях пацієнта та його уподобаннях. Під важливими клінічними особливостями розуміють наявність встановлених АСССЗ або факторів високого ризику АСССЗ, СН, ХХН, інших коморбідних захворювань та ризику специфічних несприятливих наслідків дії препаратів, а також безпеку, переносимість та вартість. Метааналіз ефективності демонструє, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданих до початкової терапії, зазвичай, знижує рівень HbA1c приблизно на 0,7-1,0 % (49, 50). Якщо цільовий рівень HbA1c не досягнуто приблизно через 3 місяці лікування і пацієнт не має АСССЗ чи ХХН, то слід розглянути питання про застосування комбінації метформіну і будь-якого (найкращого для даного пацієнта) препарату з шести груп неінсулінових препаратів: похідні сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, іДПП-4, іНЗКТГ 2, аГПП-1 пролонгованої дії або базальний інсулін; вибір препарату ґрунтується на специфічних ефектах ліків та симптомах кожного пацієнта (рис. 9.1 та таблиця 9.1). Для пацієнтів із встановленими АСССЗ або наявними факторами високого ризику АСССЗ (наприклад, пацієнтам ≥ 55 років зі стенозом коронарних, сонних артерій або артерій нижніх кінцівок > 50 % або гіпертрофією лівого шлуночка серця), СН або ХХН перевагу слід надавати іНЗКТГ 2 або аГПП-1, які продемонстрували ефективність у пацієнтів із ССЗ (таблиця 9.1, таблиця 10.3.В, таблиця 10.3.С та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками») і рекомендується в комплексі цукрознижуючої терапії, незалежного від рівня HbA1c, застосування метформіну з урахуванням специфічних факторів зі сторони пацієнта (рис. 9.1). У пацієнтів без встановленого АСССЗ, наявних факторів високого ризику АСССЗ, СН або ХХН вибір другого, додаткового до метформіну препарату ще не має емпіричної доказовості. Скоріше, вибір ліків ґрунтується на уникненні побічних ефектів, зокрема гіпоглікемії та збільшення маси тіла, вартості та користі для пацієнта (51). Подібні міркування також застосовуються у пацієнтів, яким для досягнення глікемічної мети необхідний третій препарат; доказових висновків, які б могли впливати на цей вибір, також дуже мало.

Недавні систематичний огляд та метааналіз свідчать про найбільше зниження рівня HbA1c при використанні інсуліну та аГПП-1 пролонгованої дії, доданих до метформіну (52). У деяких випадках пацієнти можуть потребувати зменшення дози чи припинення лікування. Зазвичай причинами цього є не-

ефективність лікування, нестерпні побічні ефекти, значні витрати чи зміни глікемічної мети (наприклад, у відповідь на розвиток коморбідних захворювань або зміну мети лікування). Для отримання інформації щодо лікування літніх пацієнтів див. Розділ 12 «Пацієнти похилого віку».

Таблиця 9.2. Середня щомісячна вартість максимальної дозволеної добової дози неінсулінових глюкознижувальних препаратів США

Клас	Компонент (ти)	Дозування/форма (за наявності)	Середня AWP (мін, макс)+	Середня NADAC (мін., макс)+	Максимальна дозволена добова доза*
Бігуаніди	Метформін	850 мг (IR) 1000 мг (IR) 1000 мг (ER)	\$108 (\$6, \$109) \$87 (\$4, \$88) \$242(\$242, \$7214)	\$3 \$2 \$188 (\$188, \$572)	2550 мг 2000 мг 2000 мг 2000 мг
Похідні сульфоніл-сечовини (2 покоління)	Глімпірид Гліпізид Глібурид	4 мг 10 мг (IR) 10 мг (XL) 6 мг (мікронізований) 5 мг	\$71 (\$71, \$198) \$75 (\$67, \$97) \$48 \$50 (\$48, \$71) \$93 (\$63, \$103)	\$4 \$5 \$15 \$10 \$13	8 мг 40 мг (IR) 20 мг (XL) 12 мг (мікронізований) 20 мг
Тіазолідиндіони	Піоглітазон Росіглітазон	45 мг 4 мг	\$348 (\$283,\$349) \$407	\$4 \$329	45 мг 8 мг
Інгібітори α-глюкозидази	Акарбоза Міглітол	100 мг 100 мг	\$106 (\$104, \$106) \$241	\$23 \$311	300 мг 300 мг
Меглітиніди (глініди)	Натеглілід Репалгінд	120 мг 2 мг	\$155 \$878 (\$162, \$898)	\$46 \$48	360 мг 16 мг
Інгібітори ДПП-4	Алогліптин Саксagliптин Лінагліптин Ситагліптин	25 мг 5 мг 5 мг 100 мг	\$234 \$490 (\$462, \$490) \$494 \$516	\$170 \$392 \$395 \$	25 мг 5 мг 5 мг 100 мг
Інгібітори НЗКТГ-2	Ертугліфлозин Дапагліфлозин Канагліфлозин Емпагліфлозин	15 мг 10 мг 300 мг 25 мг	\$322 \$557 \$558 \$558	\$257 \$446 \$446 \$448	15 мг 10 мг 300 мг 25 мг
Агоністи рецептора ГПП-1	Ексенатид (подовжене вивільнення) Ексенатид Дулаглутид Семаглутид Ліраглутид	2 мг у формі суспензії чи шприц-ручка 10 мкг шприц-ручка 1,5/0,5 мл шприц-ручка 1 мг шприц-ручка 18 мг/3 мл шприц-ручка	\$792 \$850 \$876 \$875 \$1,044	\$634 \$680 \$702 \$704 \$835	2 мг** 20 мкг 1.5 мг** 1 мг** 1,8 мг
Секвестранти жовчних кислот	Колесевелам	625 мг таблетки 3,75 суспензія	\$710 (\$674, \$712) \$810	\$105 \$318	3,75 г 3,75 г
Агоністи дофаміну-2	Бромкриптин	0,8 мг	\$855	\$685	4,8 мг
Міметики аміліну	Прамлінтид	120 мкг шприц-ручка	\$2702	\$2097	120 мкг/ ін'єкцію+++

Примітки: AWP — середня оптова ціна; ДПП-4 — дипептидилпептидаза 4; ER і XL — подовжене вивільнення; ГПП-1 — глюкагон-подібний пептид 1; IR — негайне вивільнення; NADAC — національна середня вартість придбання ліків; НЗКТГ-2 — натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу. + Розраховано на 30-денний прийом (ціна за одиницю AWP [44] чи NADAC [45]. + Розраховано на 30-денний прийом (ціна за одиницю AWP [44] чи NADAC [45] x кількість доз, необхідних для забезпечення максимально дозволеної добової дози x30 днів); середні AWP чи NADAC розраховані окремо на один препарат та/або ціну. *Використовується для розрахунку середньої AWP і NADAC (мін, макс); використовуються загальні комерційно доступні ціни. **Вводиться один раз на тиждень. +++ AWP і NADAC розраховані на основі дози у 120 мкг три рази на день.

Коментар робочої групи: У кожному випадку слід враховувати показання, протипоказання та обмеження в інструкціях конкретних цукрознижуючих препаратів. У разі призначення комбінації трьох цукрознижуючих препаратів слід перевірити раціональність поєднання кожного препарату з двома іншими. За необхідності інтенсифікації лікування черговість призначення цукрознижуючих препаратів не регламентується і має визначатися індивідуально. У осіб, які отримують у складі комбінованої терапії інсулін, можна продовжити інтенсифікувати лікування за допомогою приєднання інших цукрознижуючих препаратів (за умови раціонального поєднання усіх засобів, що використовуються в комбінації). При виборі різних комбінацій необхідно також враховувати рекомендації щодо персоналізації вибору цукрознижуючих препаратів. Комбінації двох цукрознижуючих препаратів, що належать до одного класу (наприклад, двох ПСС) є нераціональними. Зміна (інтенсифікація) цукрознижуючої терапії при її неефективності (тобто за відсутності досягнення індивідуальних цілей HbA1c) виконується не пізніше ніж через 6 міс. (у осіб з низьким ризиком гіпоглікемії доцільно не пізніше, ніж через 3 міс.). Слід враховувати рівень ШКФ при призначенні цукрознижуючих засобів.

Незважаючи на те, що більшість пацієнтів надають перевагу пероральним формам ліків, поширеним є зростання частоти застосування ін'єкційних препаратів, особливо серед пацієнтів з тривалим діабетом. Крім то, нещодавні докази підтверджують користь застосування аГПП-1 пролонгованої дії для пацієнтів, у яких не вдається досягнути глікемічної мети за допомогою пероральних цукрознижуючих засобів. Хоча більшість аГПП-1 вводяться ін'єкційно, пероральна форма семаглутиду не є комерційно доступною (53). У дослідженнях за участі пацієнтів з потребою у подальшому зниженні рівня глюкози, що порівнювали додавання до схеми лікування аГПП-1 або базального інсуліну, ефективність обох методів була подібною (54-60). аГПП-1 в цих дослідженнях мав

нижчий ризик гіпоглікемії та сприятливий вплив на масу тіла порівняно з інсуліном, хоча і з більшими побічними ефектами з боку ШКТ. Таким чином, результати досліджень рекомендують застосування аГПП-1 пролонгованої дії у якості найкращого варіанта лікування пацієнтів, які потенційно потребують ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози (рис. 9.2). Проте висока вартість і проблеми переносимості є важливими перепонами у використанні аГПП-1 пролонгованої дії.

На основі клінічної користі та цукрознижуючого ефекту для нових препаратів були запропоновані моделі економічної ефективності (51). В таблиці 9.2 наведена інформація про вартість затверджених на даний час препаратів для неінсулінової терапії.

Коментар робочої групи: станом на 01.07.2022р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: акарбоза, міглітол, дулаглутид, колесевелам в Україні не зареєстровані.

Слід зазначити, що перераховані ціни є середніми оптовими цінами (AWP) (62) і середніми національними витратами на придбання ліків (NADAC) (63) та не враховують знижки, акції чи інші коригування цін, що часто застосовується на ринку і впливають на фактичні витрати пацієнта. Витрати на лікування можуть бути основним джерелом стресу для пацієнтів з ЦД 2 типу та сприяють гіршій прихильності до лікування (64); стратегії зменшення витрат можуть покращити прихильність пацієнта до лікування у деяких випадках (65).

Дослідження серцево-судинних наслідків

На даний час існує кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень, що повідомляють про статистично значуще зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували лікування іНЗКТГ 2 (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин) чи аГПП-1 (ліраглутид, семаглутид); див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» для уточнення деталей. Учасники досліджень серцево-судинних наслідків при застосуванні емпагліфлозину, канагліфлозину, дапагліфлозину, ліраглутиду і семаглутиду мали рівень HbA1c $\geq 7,0$ %, а більше 70 % з

них приймали метформін в якості базової терапії. Більш того, користь від лікування була менш очевидною у пацієнтів з меншим ризиком розвитку АСССЗ. Таким чином, застосування цих результатів на практиці є найбільш прийнятним у пацієнтів з ЦД 2 типу і встановленим діагнозом АСССЗ або факторами високого ризику АСССЗ, які

потребують додаткового лікування, окрім метформіну та корекції способу життя для зниження рівня глікемії. До схеми лікування таких пацієнтів рекомендовано включати один препарат з групи іНЗКТГ 2 або аГПП-1 пролонгованої дії, що продемонстрували ефективність у зменшенні частоти серцево-судинних подій (таблиця 9.1).

Таблиця 9.3. Рекомендації щодо вибору цукрознижуючого препарату для пацієнтів з цукровим діабетом

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
інгібітори НЗКТГ-2		
Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ або з дуже високим/високим ССс ризиком для зниження СС подій ^{306, 308, 309, 311}	I	A
Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності ³⁰⁶	I	B
ар ГПП-1		
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ або з дуже високим / високим ССс ризиком для зниження СС подій ^{176, 299-300, 302-303}	I	A
Ліраглутид рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності ¹⁻⁷⁶	I	B
Бігуаніди		
Метформін має бути розглянутий у пацієнтів з ЦД 2 типу з ожирінням без ССЗ та з помірним СС ризиком	IIa	C
Інсулін		
Контроль рівня глюкози в крові інсуліном повинен бути розглянутий у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та значною гіперглікемією (> 10ммоль/л) з цільовим рівнем, адаптованим відповідно до супутньої патології ²⁶⁰⁻²⁶²	IIa	C
Тіазолідиндіони		
Тіазолідиндіони не рекомендовані пацієнтам з СН	III	A
ДПП-4 інгібітори		
Саксагліптин не рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та високим ризиком СН ²⁹¹	III	B

Примітки: СС, серцево-судинний; ССЗ, серцево-судинне захворювання; ЦД 2 типу, цукровий діабет 2 типу; ДПП-4, депептидил пептидаза-4; ар ГПП-1, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; СН, серцева недостатність; НЗКТГ-2, натрій залежний ко-транспортер глюкози-2

^a Клас рекомендованості

^b Ступінь доказовості

Таблиця 9.4. Категорії серцево-судинного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом

Дуже високий ризик	Пацієнти з цукровим діабетом та діагностованим серцево-судинним захворюванням або з ураженням органів-мішеней ^b або 3 або більше профільних фактори ризику с або рано діагностований та довготривалий ЦД 1 типу (> 20 років)
Високий ризик	Пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 років без ушкодження органів мішеней + 1 інший додатковий фактор ризику
Помірний ризик	Молоді пацієнти (ЦД 1 типу віком < 35 або ЦД 2 типу віком < 50 років) з ЦД тривалістю < 10 років без інших факторів ризику

Примітки: СС, серцево-судинний; ССЗ, серцево-судинне захворювання; ЦД, цукровий діабет; ЦД 1 типу, цукровий діабет 1 типу; ЦД 2 типу, цукровий діабет 2 типу

^a Модифіковано з Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань в клінічній практиці 2016

^b Протеїнурія, ниркова недостатність з рШКФ < 30мл/хв/1,73м², гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія

^c Вік, гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння

Коментар робочої групи: Щодо СС3 наслідків у пацієнтів з переддіабетом та ЦД, робоча група вважає за доцільне доповнити розділ інформацією Європейської асоціації кардіологів ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2019:

Вперше в історії ЦД ми маємо дані кількох досліджень щодо СС наслідків, які вказують на користь для серцево-судинної системи від застосування цукрознижуючих препаратів у пацієнтів із ЦД 2 типу та СС3 або з високим / дуже високим ризиком СС3.

Результати, отримані в цих дослідженнях з використанням як АР ГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND і PIONEER 6), так і інгібіторів НЗКТГ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58), наполегливо свідчать що ці препарати слід рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу з СС3 або високим/дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань, наприклад з ураженням органів-мішеней або декількома СС факторами ризику (див. таблицю 9.4).

Крім того, виходячи з показників смертності, що спостерігаються в LEADER та EMPA-REG OUTCOME, ліраглутид рекомендований пацієнтам із поширеними СС3 або високим / дуже високим ризиком СС3, а емплагліфлозин рекомендований пацієнтам із поширеними СС3 для зниження ризику смерті. Рекомендації щодо емплагліфлозину підкріплюються метааналізом, який виявив високу гетерогенність між дослідженнями щодо СС наслідків у зниженні смертності.³¹² Переваги, які спостерігаються від АР ГПП-1, швидше за все, отримані завдяки зменшенню подій, пов'язаних з атеросклерозом, тоді як інгібітори НЗКТГ-2, схоже, знижують ризик СН.

Таким чином, інгібітори НЗКТГ-2 потенційно мають особливу користь у пацієнтів, які мають високий ризик СН. Таким чином, вибір препарату для зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу має бути пріоритетним на основі наявності СС3 та СС ризику (97).

У дослідженнях серцево-судинних наслідків емплагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ліраглутид і семаглутид мали сприятливий вплив на комбіновані результати ХХН. Для отримання детальної інформації

про те, як ХХН може впливати на вибір тактики лікування див. Розділ 11 «Мікрovasкулярні ускладнення та догляд за ногами». Тривають додаткові великі рандомізовані дослідження інших препаратів у цих класів.

Інсулінотерапія

Багато пацієнтів із ЦД 2 типу в кінцевому підсумку потребують інсулінотерапії (рис. 9.2). Для отримання важливих рекомендацій щодо безпечного та ефективного застосування інсуліну див. вищенаведений розділ «Техніка виконання ін'єкцій інсуліну». Слід регулярно і об'єктивно розповідати пацієнтам про схильність ЦД 2 типу до прогресування; лікарі мають уникати примусу до використання інсуліну за допомогою погроз чи пояснення причини його застосування, як ознаки особистої невдачі або покарання. Слід підкреслити користь та важливість інсуліну для підтримки глікемічного контролю після прогресування захворювання та підкреслити його переваги над пероральними цукрознижуючими препаратами. Корисним є навчання та залучення пацієнтів до менеджменту власної інсулінотерапії. Інструктаж пацієнтів щодо самостійної корекції доз інсуліну на основі самоконтролю рівня глюкози в крові покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2 типу, які розпочинають інсулінотерапію (66). Комплексне навчання питанням самоконтролю рівня глюкози в крові, дієти, уникнення та належного лікування гіпоглікемії є критично важливими для будь-якого пацієнта, який використовує інсулін.

Коментар робочої групи: Інсулінотерапія також повинна бути призначена за наявності протипоказань до призначення або непереносимості інших цукрознижуючих препаратів; при кетоацидозі; за необхідності оперативного втручання, гострих інфекційних та загострених хронічних захворювань, що супроводжуються декомпенсацією вуглеводного обміну (можливий тимчасовий переведення на інсулінотерапію). Інсулін може поєднуватися з іншими цукрознижуючими препаратами, за винятком нераціональних комбінацій.

Базальний інсулін

Базальний інсулін сам по собі є найбільш зручним для початку інсулінотерапії і може додаватись до лікування метформіном чи

Таблиця 9.5. Середня вартість препаратів інсуліну в США, розрахована згідно AWP та NADAC на 1000 одиниць зазначеного дозування/форми

Інсуліни	Препарати	Дозування/форма	Середня AWP (мін, макс)*	Середня NADAC (мін, макс)*
Аналоги швидкої дії	Лізпро наступний продукт	U-100 флакон	\$157	\$125
		U-100 наповнена ручка	\$202	\$161
	Лізпро	U-100 флакон	\$165	\$132
		U-100 картриджі	\$408	\$326
		U-100 наповнена ручка	\$212	\$170
	Лізпро- аabc	U-200 наповнена ручка	\$424	\$339
		U-100 флакон	\$330	N/A
		U-100 картриджі	\$424	N/A
	Глюлізин	U-200 картриджі	\$424	N/A
		U-100 флакон	\$341	\$272
		U-100 наповнена ручка	\$439	\$350
	Аспарт	U-100 флакон	\$174	\$139
		U-100 картриджі	\$215	\$344
		U-100 наповнена ручка	\$223	\$179
Аспарт швидкої дії		U-100 флакон	\$347	\$278
		U-100 картриджі	\$430	N/A
	U-100 наповнена ручка	\$447	\$356	
	Інгаляційний інсулін	Інгаляційні картриджі	\$924	\$606
Короткої дії	Людський звичайний	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135, \$146)
Середньої тривалості дії	Людський НПХ	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135, \$144)
		U-100 наповнена ручка	\$377	\$304
Концентрований людський звичайний інсулін	Людський звичайний інсулін U-500	U-500 флакон	\$178	\$142
		U-500 наповнена ручка	\$230	\$184
Базальні аналоги	Гларгін біосиміляр Гларгін	U-100 наповнена ручка	\$261	\$209
		U-100 флакон;	\$323	\$259
		U-100 наповнена ручка	\$331	\$266
	Детемір Деглюдек	U-300 наповнена ручка		
		U-100 флакон;	\$353	\$281
		U-100 наповнена ручка;	\$388	\$310
		U-200 наповнена ручка		
Готові суміші інсуліну	НПХ/звичайний 70/30	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135, \$144)
		U-100 наповнена ручка	\$377	\$306
	Лізпро 50/50	U-100 флакон	\$342	\$274
		U-100 наповнена ручка	\$424	\$340
	Лізпро 75/25	U-100 флакон	\$342	\$273
		U-100 наповнена ручка	\$424	\$340
	Аспарт 70/30	U-100 флакон	\$360	\$288
U-100 наповнена ручка		\$447	\$358	
Готові суміші інсуліну/продукти агоністів рецептора ГПП-1	Деглюдек/Ліраглутид	100/3,6 наповнена ручка	\$793	\$638
	Гларгін/Ліксінатид	100/33 наповнена ручка	\$537	\$431

Примітки: AWP — середня оптова ціна; ГПП-1 — глюкагон-подібний пептид 1; NADAC — національна середня вартість придбання ліків. Р або NADAC розраховані так само, як у таблиці 9.2; середнє значення перераховане тільки тоді, коли є тільки один продукт і / або ціна.

іншими пероральними препаратами. Початкові дози можуть бути розраховані на основі маси тіла (наприклад, 10 Од на день або 0,1-0,2 Од/кг/добу) і ступеня гіперглікемії з індивідуальною корекцією дози протягом декількох днів чи навіть тижнів, якщо необхідно. Основною метою застосування базального інсуліну є пригнічення синтезу глюкози в печінці з метою збереження еуглікемії протягом ночі і між прийомами їжі (67, 68). Контроль рівня глюкози натще може бути досягнутий за допомогою людського інсуліну НПХ або використання аналога інсуліну тривалої дії. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що аналоги базального інсуліну аналогої тривалої дії (гларгін 100 Од/мл або детемір 100/Од/мл) знижують ризик симптоматичної і нічної гіпоглікемії у порівнянні з інсуліном НПХ (69-74), хоча ці переваги, як правило, є незначними і нестійкими (75). Аналоги базального інсуліну більш тривалої дії (гларгін 300 Од/мл або деглюдек 300 Од/мл) при їх використанні у поєднанні з пероральними препаратами мають нижчий ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з гларгіном 100 Од/мл (76-82). Незважаючи на докази зниження частоти гіпоглікемії при використанні нових аналогів базального інсуліну більш тривалої дії в клінічних дослідженнях, на практиці вони можуть не впливати на розвиток гіпоглікемії у порівнянні з НПХ-інсуліном (83). Клініцистам слід пам'ятати про потенціал надмірної базалізації за допомогою інсулінотерапії. Клінічні сигнали, які можуть сприяти оцінці надбазалізації, включають базальну дозу більшу, ніж $\sim 0,5$ МО / кг, диференційований рівень глюкози перед початком їжі або після їжі (наприклад, диференціальний рівень глюкози перед сном до ранку ≥ 50 мг/дл), гіпоглікемія (усвідомлена або невідома) та висока мінливість. Вказівка на додаткову реалізацію повинна пришвидшити переоцінку для подальшої індивідуалізації терапії (84).

Вартість інсуліну неухильно зростає і у декілька разів перевищує вартість інших медичних витрат за останні десять років (85). Ця ситуація сприяє званому навантаженню на пацієнта, оскільки інсулін стає зростаючою статтею витрат «з кишені» для пацієнтів з діабетом, а прямі витрати пацієнта сприяють недотриманню лікування (85).

Тому розгляд питання вартості лікування є важливим компонентом ефективного лікування діабету. Для багатьох пацієнтів із ЦД 2 типу (наприклад, осіб із помірним цільовим рівнем HbA1c, низькою частотою гіпоглікемії та виразною резистентністю до інсуліну, а також із суттєвими витратами) людський інсулін (НПХ і звичайний) може бути кращим терапевтичним рішенням, тому лікарі мають бути знайомі з методами його застосування (83). У таблиці 9.5 наведена інформація щодо наявних в даний час інсулінів і комбінованих інсулінів у США та їх вартості згідно AWP (52) та NADAC (53) (вартість розрахована на 1000 Од). Як зазначено в табл. 9.2, розраховані ціни AWP і NADAC не враховують знижки, акції чи інші коригування цін, що можуть вплинути на фактичні витрати пацієнта. Наприклад, у деяких аптеках звичайний людський інсулін, НПХ інсулін та 70/30 НПХ/звичайний комбінований інсулін можна придбати значно дешевше, ніж за ціну AWP і NADAC, наведені в таблиці 9.5.

Прандіальний інсулін

Для досягнення глікемічних цілей більшість пацієнтів з ЦД 2 типу на додаток до використання базального інсуліну потребують додаткових ін'єкцій інсуліну перед їжею. Рекомендована початкова доза інсуліну перед їжею становить 4 Од, або 10 % від дози базального інсуліну на кожен прийом їжі. Починати вводити інсулін перед найбільшим прийомом їжі або прийомом їжі з найбільшою післяпрандіальною глікемією є безпечною стратегією для початку терапії. Потім режим інсулінотерапії може бути посилений залежно від потреб пацієнта (див. Рис. 9.2). Пацієнти із ЦД 2 типу, як правило, більш інсулінорезистентні, ніж пацієнти із ЦД 1 типу, потребують вищих добових доз (~ 1 Од/кг) і мають нижчий ризик гіпоглікемії (86). Корекція дози проводиться на основі домашнього моніторингу рівня глюкози чи HbA1c. При значному збільшенні прандіальних доз інсуліну, особливо під час вечірнього прийому їжі, слід зменшити дозу базального інсуліну. В метааналізі досліджень, що порівнювали аналоги інсуліну швидкої дії з використанням звичайного людського інсуліну у пацієнтів із ЦД 2 типу про важливі відмінності в рівнях HbA1c чи частоті гіпоглікемії не повідомлялось (87, 88).

Концентровані інсуліни

В даний час доступні декілька концентрованих препаратів інсуліну. Звичайний інсулін з концентрацією 500 Од/мл, за визначенням, є в п'ять разів більше концентрованим ніж звичайний інсулін з концентрацією 100 Од/мл. Звичайний інсулін з концентрацією 500 Од/мл має чітку фармакокінетику з відстроченим початком дії і більшою її тривалістю, має характеристики, подібні до інсуліну проміжної дії (інсулін-НПХ), і може застосовуватися як у двох ін'єкціях, так і трьох (89). Інсуліни гларгін (300 Од/мл) та деглюдек (200 Од/мл) є відповідно у три і у два рази більш концентрованими у порівнянні з їх формою випуску в концентрації 100 Од/мл і можуть забезпечувати більш високі дози базального інсуліну відносно введеного об'єму (90, 91). Також FDA схвалила застосування концентрованої форми інсуліну швидкої дії ліспро (200 Од/мл). Такі концентровані форми препаратів можуть бути більш зручними та комфортними для пацієнтів, які застосовують ін'єкційне введення інсуліну, і можуть покращити прихильність до лікування пацієнтів із інсулінорезистентністю та потребою у великих дозах інсуліну. У той час, як звичайний інсулін в концентрації 500 Од/мл доступний, як у формі попередньо заповненої ручки, так і у флаконах (спеціальний шприц був схвалений FDA у липні 2016 року), інші концентровані інсуліни для мінімізації ризику помилки при дозуванні доступні тільки в формі попередньо заповнених ручок.

Інгаляційний інсулін

Інгаляційний інсулін доступний для прандіального застосування тільки в обмеженому дозуванні; дослідження на пацієнтах із ЦД 1 типу свідчать про швидку фармакокінетику (8). Пілотне дослідження виявило докази того, що додаткові дози інгаляційного інсуліну, розраховані на основі післяпрандіальних рівнів глюкози, у порівнянні з ін'єкційним інсуліном швидкої дії можуть покращити зниження рівня глюкози крові без розвитку гіпоглікемії чи збільшення маси тіла (92), хоча підтвердження цих результатів потребує більш масштабного дослідження (82). Застосування інгаляційного інсуліну протипоказане у пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, такими як бронхіальна астма та хронічна обструктивна хвороба

легень, і не рекомендується пацієнтам, які палять або нещодавно припинили палити. Усі пацієнти до та після початку інгаляційної інсулінотерапії потребують проведення спірометрії (визначення об'єму форсованого видиху за 1 секунду) з метою виявлення потенційних захворювань легень.

Комбінована ін'єкційна терапія

Якщо титрація базального інсуліну не призводить до нормалізації рівня глюкози в крові натще (або якщо його доза становить > 0,5 Од/кг/добу), а рівень HbA_{1c} залишається вище цільового, то можна розглянути можливість застосування комбінованої ін'єкційної терапії (рис. 9.2). Цей підхід може включати додавання до базального інсуліну аГПП-1 або збільшення кратності доз інсуліну. Комбінація базального інсуліну і аГПП-1 має потужну глюкозознижувачу дію, меншу частоту збільшення маси тіла і гіпоглікемії у порівнянні з інтенсивним режимом інсулінотерапії (93-95). аГПП-1 подовженої дії, доданий до базального інсуліну або багаторазових доз інсуліну, при цьому одне дослідження припускає більшу тривалість цукрознижувачого ефекту порівняно з додаванням лише базального інсуліну (47). На ринку доступні два комбінованих препарати з частотою застосування 1 раз на добу, що містять базальний інсулін і аГПП-1: інсулін гларгін плюс ліксисенатид та інсулін деглюдек плюс ліраглутид.

Інтенсифікація інсулінотерапії може бути здійснена шляхом додавання доз прандіального інсуліну до базального. Простим і ефективним початком лікування є додавання однієї дози прандіального інсуліну до найбільшого прийому їжі; за необхідності такий режим терапії може бути скорегований до застосування декількох доз прандіального інсуліну (86). Якщо пацієнт приймає базальний інсулін та потребує додаткової дози інсулінів, то застосування базального інсуліну можна замінити двома чи трьома прийомами готової суміші інсулінів. Кожен підхід має свої переваги та недоліки. Наприклад, комбінація базального і прандіального режимів забезпечує більшу гнучкість для пацієнтів, які харчуються за нерегулярним графіком. З іншого боку, дві дози готових сумішей є простим, зручним засобом прийому інсуліну протягом дня. Більш того, людські інсуліни, окремо або у вигляді суміші НПХ/звичайний

інсулін (70/30) є дешевою альтернативою іншим аналогам інсуліну. Ці варіанти наведено на рис. 9.2; також там зазначено рекомендації щодо подальшої інтенсифікації інсулінотерапії, якщо це необхідно для досягнення глікемічних цілей.

При ініціюванні комбінованої ін'єкційної терапії слід продовжувати прийом метформіну, тоді як застосування похідних сульфонілсечовини та іДПП-4, як правило, припиняють. У пацієнтів із субоптимальним контролем рівня глюкози в крові, особливо у тих, як потребують великих доз інсуліну, додаткове застосування тіазолідиндіону або іНЗКТГ 2 може сприяти покращенню глікемічного контролю та зменшенню потреби в інсуліні, хоча перед початком такого лікування слід враховувати і потенційні побічні ефекти. Під час початку базальної чи болусної інсулінотерапії важливим є підбір

доз; при цьому її корекція проводиться як під час прийому їжі, так і при застосуванні базального інсуліну на основі рівнів глюкози в крові та розуміння фармакодинамічного профілю кожної форми препарату. Оскільки пацієнти з ЦД 2 типу старіють, то внаслідок зниження здатності до самоконтролю може виникнути необхідність спрощення складних режимів інсулінотерапії (див. Розділ 12 «Пацієнти похилого віку»).

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 інгаляційна форма інсуліну, а також звичайний інсулін з концентрацією 500 Од/мл в Україні не зареєстровані.

Список літератури знаходиться в редакції та на сайті журналу *Діабет Ожиріння Метаболічний синдром* <https://doms.org.ua>

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Глоба Євгенія Вікторівна	провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Гончарова Ольга Аркадіївна	професор кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківського Національного медичного університету;
Зелінська Наталія Борисівна	завідувач відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Комісаренко Юлія Ігорівна	завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця;
Маньковський Борис Микитович	завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України;
Микитюк Мирослава Ростиславівна	заступник директора державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Орленко Валерія Леонідівна	керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Очеретенко Валентина Дмитрівна	голова громадської організації «Українське громадське об'єднання сприяння хворим на цукровий діабет «Українська діабетична федерація» (за згодою);
Паньків Володимир Іванович	завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Пашковська Наталія Вікторівна	завідуюча кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, д. мед. н., професор (за згодою);
Петренко Людмила Іванівна	директор Міжнародної діабетичної асоціації України (за згодою);
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувач відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Прудіус Пилип Григорович	головний лікар комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради» (за згодою);
Сіренко Юрій Миколайович	завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою);
Соколова Любов Костянтинівна	керівник відділу діабетології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Спринчук Наталя Андріївна	завідуюча відділенням дитячої ендокринної патології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Урбанович Аліна Мечиславівна	завідуюча кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Юзвенко Тетяна Юрївна	заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення**Гуленко Оксана
Іванівна**

начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом Guidelines International Network (Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти**Дідушко Оксана
Миколаївна**

професор кафедри ендокринології Івано-Франківського Національного медичного університету, д. мед. н., професор

**Вернигородський
Віктор Сергійович**

професор кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, д. мед. н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2027 рік

Список скорочень

БМРГК	безперервний моніторинг глюкози крові
A1C - HbA1C	глікований гемоглобін
MODY	діабет дорослого типу у молодих
real-time CGM	безперервний моніторинг глюкози в реальному часі
АГПП-1	агоніст глюкагоноподібного пептиду-1
АПФ	ангіотензин-перетворювальний фактор
АССЗ	атеросклеротичні серцево-судинні захворювання
БПІ	безперервна підшкірна інфузія інсуліну
пБМРГК	пристрої безперервного моніторингу рівня глюкоз крові
БРА	блокатор рецептора ангіотензину
БЩІ	багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну
ВВГТТ	внутрішньовенний глюкозолерантний тест
в/в	внутрішньовенно
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГБКТ	гіпербарична киснева терапія
ГК	глюкоза крові
ГУН	гостре ураження нирки
ГПН	глюкоза плазми натще
ЗПА	захворювання периферичних артерій
КН	клінічна настанова
ПГН	порушення глюкози натще
ПГ	постпандіальна глюкоза
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
ГПП-1	глюкагоноподібний пептид-1

Список скорочень

ГЦД	гестаційний цукровий діабет
ДКА	діабетичний кетоацидоз
ДПП-IV	дипептидилпептидаза-IV
ІНЗКТГ-2 (SGLT2)	інгібітор натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
НЗКТГ2	натрій-залежний ко-транспортер глюкози-2
ПКР	позаклітинна рідина
ПТТГ	пероральний тест на толерантність до глюкози
п/ш	підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СКГК	самоконтроль глюкози в крові
СНзбФВ	серцева недостатність із збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССМ (Chronic Care Model)	модель постійного догляду
АСССЗ (ASCVD)	атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
ТЗД	тіазолідиндіони
ЦД	цукровий діабет
ЦД1	цукровий діабет 1 типу
ЦД2	цукровий діабет 2 типу

Diabetes. Clinical guidelines

The multidisciplinary team of authors

Abstract

Diabetes is one of the most common human diseases. In various countries of the world, the number of patients with diabetes is 4-7 % of the total population. The incidence of diabetes increases with age and reaches 10-15% after the age of 65. The prevalence of diabetes in the world has a significant tendency to increase. A comparison of the prevalence of diabetes shows that in developed countries, a significant increase in diabetes is predicted for 2030 in people over 65; at the same time, developing countries are characterized by an increase in the number of diabetes patients aged 45-64. Today, there are 371 million people with diabetes in the world, and by 2025, 552 million people with diabetes are expected. Epidemiological studies of diabetes in Ukraine indicate a constant increase in the number of patients. This clinical guideline (CG) is a version of the clinical guideline of the American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, USA, adapted for the health care system of Ukraine, which was chosen by the working group as an example of the best practice of providing medical care assistance to patients with diabetes and is based on evidence-based medicine data regarding the effectiveness and safety of medical interventions, pharmacotherapy and organisational principles of its provision. The clinical guideline was selected on the basis of objective evaluation criteria using an international tool — the AGREE II Guideline Expertise and Evaluation Questionnaire. The proposed CG should not be regarded as a standard of medical treatment. Compliance with the provisions of the CG is not a guarantee of successful treatment in each specific case, it cannot be considered as a guide that includes all necessary treatment methods or, on the contrary, excludes others. The final decision regarding the choice of a specific clinical procedure or treatment plan should be made by the doctor, taking into account the clinical condition of the patient and the possibilities for carrying out diagnostic and treatment measures in a medical institution. CG "Diabetes" aims to provide assistance to the doctor and patient in making a rational decision in various clinical situations, is informational support for improving the quality of clinical practice based on evidence of the effectiveness of the use of certain medical technologies, drugs and organisational resources of medical care.

Key words: diabetes, American Diabetes, Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Ukraine, medical care.

НАВЧАЙТЕСЬ У КРАЩИХ



Борис Маньковський,
модератор КЕН, професор,
член-кореспондент НАМН України,
завідувач кафедри діабетології
НМАПО імені П. Л. Шупика

ТРАДИЦІЯ БУТИ ПЕРШИМИ



**КЛУБ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИХ
НОВАЦІЙ**



www.diabetes-ukraine.org.ua



Клуб ендокринологічних новацій — весняний цикл 2023

У березні 2023 року Українська діабетологічна асоціація поновила роботу Клубу ендокринологічних новацій — довгоочікуваний КЕН повернувся!

КЕН — це унікальний дискусійний, інформативний та суспільний простір для лікарів.

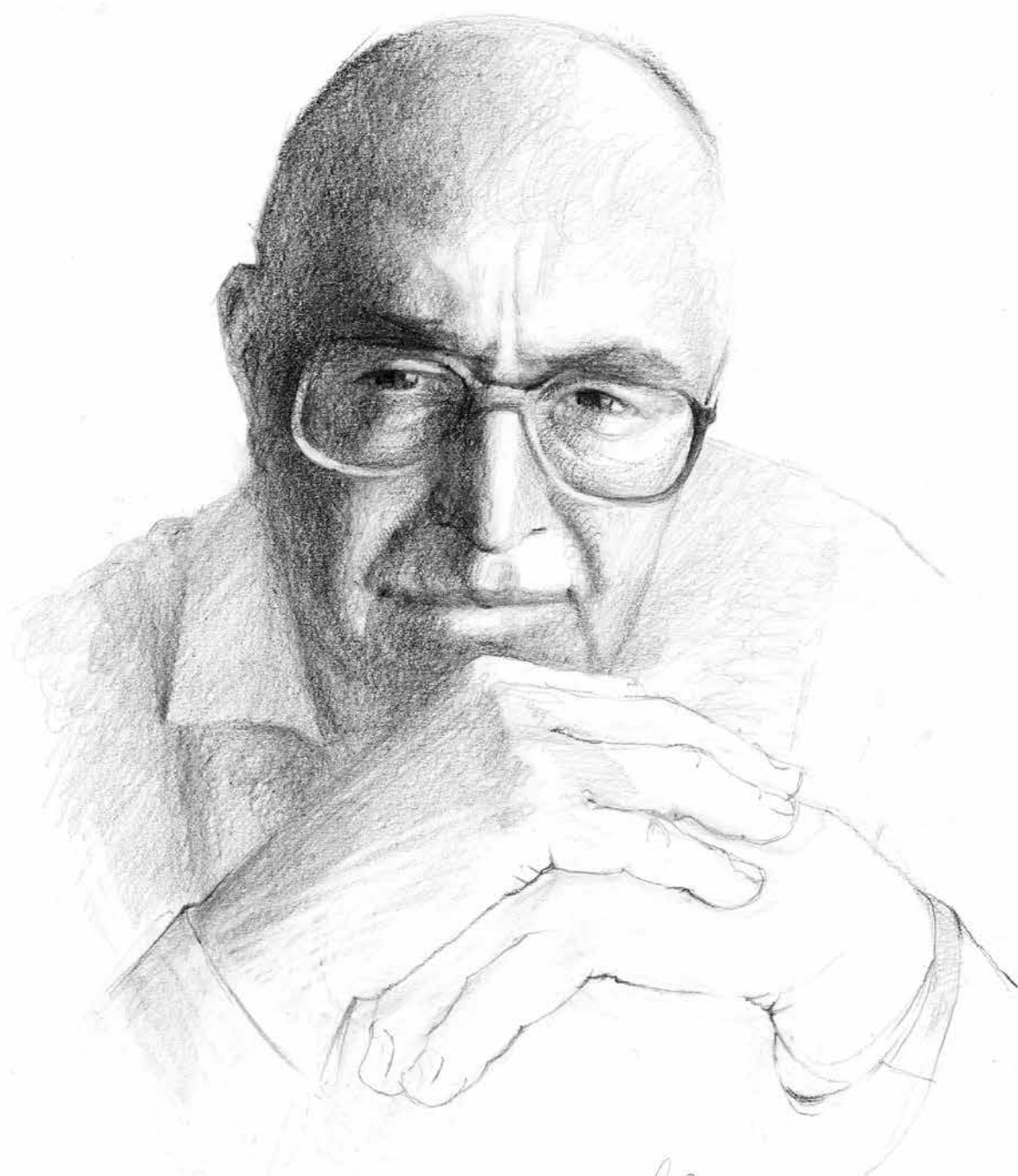
Засідання клубу відбулося у Києві, Львові та Одесі в очному форматі. В заході взяли участь більше ніж сто слухачів в кожному місті. По закінченню засідання було проведено тестування та вручення сертифікатів.

Модератор КЕН, професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗУ ім. П. Л. Шупика Борис Маньковський

Виступили із доповідями: проф. Маньковський Б. Н., д. мед. н. Іркін О. І., проф. Карпенко Ю. І., д. мед. н. Лутай Я. М., к. мед. н. Марушко Є. Ю., к. мед. н. Саєнко Я. А., проф. Урбанович А. М.

Дякуємо слухачам, лекторам та нашим партнерам.
Долучайтесь до КЕН та навчайтесь у кращих!
До нових зустрічей!





**ALIIS INSERVIENDO
IPSE CONSUMOR**

До 100-річчя від дня народження професора Анатолія Івановича Тріщинського

Галушко О. А., Процюк О. В., Лоскутов О. А.

Настав 2023 рік – непростий для України і для усіх нас. Складаючи плани на майбутнє, ми згадуємо нашого Учителя, справжнього сина України Анатолія Івановича Тріщинського, 100-річчя від дня народження якого ми відзначаємо у 2023 році.

Анатолій Іванович Тріщинський народився 20 травня 1923 року у селі Русанівка Лебединського району Сумської області. Шкільні роки малого Анатолія пройшли у селі Рогівці (хутір Авраменків) Роменського району Сумської області [1]). Дитинство Анатолія Івановича затьмарила трагедія голодомору 1932-1933 років, і він завжди шанував кожен шматок хліба... У 1940 році А. І. Тріщинський вступив до Харківського ветеринарного інституту, але навчання перервала друга світова війна. Анатолій Іванович був учасником бойових дій, прослужив до жовтня 1945 року [2]. Потім вступив до Вінницького медичного інституту, який майбутній науковець закінчив з відзнакою у 1950 році і був зарахований до клінічної ординатури за спеціальністю «нейрохірургія». Вже через п'ять років після закінчення інституту, у 1955 році, Анатолій Іванович захистив кандидатську дисертацію на тему «Клініка, діагностика та лікування неврологічних синдромів області обличчя» і до 1957 року працював молодшим науковим співробітником Київського НДІ нейрохірургії.

1957 рік став переломним у житті А. І. Тріщинського — він повністю присвятив себе новій спеціальності — анестезіології, яка тільки зароджувалася в Україні. А. І. Тріщинський працював спочатку асистентом, потім доцен-

том кафедри торакальної хірургії Київського державного інституту удосконалення лікарів (зараз — Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика). У листопаді 1957 року на цій кафедрі за ініціативи та безпосередньої участі завідувача кафедри професора Миколи Михайловича Амосова було проведено перший в Україні цикл підготовки лікарів-анестезіологів [3].

У 1958 році при кафедрі торакальної хірургії відкрили доцентський курс анестезіології, який очолив А. І. Тріщинський. У 1962 році А. І. Тріщинський захистив докторську дисертацію «Знеболення та забезпечення безпеки операцій на відкритому серці зі штучним кровообігом», яка стала суттєвим внеском у розвиток не тільки анестезіології, а й кардіохірургії [4].

Слід зазначити, що на той час (кінець 50-х — початок 60-х років ХХ століття) проведення загального знеболення супроводжувалося значним відсотком ускладнень, більшість з яких були обумовлені недостатньою кваліфікацією анестезіологів, або забезпеченням анестезії лікарями-хірургами. Саме тоді разом з М. М. Амосовим Анатолій Іванович Тріщинський обґрунтував доцільність відокремлення анестезіології від хірургії і формування анестезіології як самостійної науково-практичної спеціальності [5].

Галушко О. А.,
д. мед. н., проф.

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Процюк О. В.,

д. мед. н., проф., в. о. декана медичного факультету
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Лоскутов О. А.,

д. мед. н., проф., завідувач кафедри анестезіології
та інтенсивної терапії

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ, Україна



На міжнародних наукових конференціях

У середині 60-х років почали активно впроваджуватися нові препарати для наркозу та міорелаксанти, значним кроком уперед стало застосування нейролептичних засобів. У 1964 році Анатолій Іванович показав, що нейротропні засоби, змінюючи функціональний стан різних відділів нервової системи, можуть викликати різнонаправлені впливи на основні функції організму. Оскільки головним напрямом сучасної анестезіології є використання методів активної регуляції функцій, то нейротропні засоби стали більш широко застосовуватися для вирішення зазначених цілей [6].

У ті ж роки проводилася широка наукова дискусія з проблем застосування міорелаксантів. У деяких літературних джерелах повідомлялося про те, що м'язові релаксанти володіють певним аналгетичним ефектом, висловлювалися навіть думки про можливість оперувати хворих без застосування наркотичних речовин під прикриттям м'язових релаксантів. Анатолій Іванович Тріщинський з колегами вирішили перевірити цю гіпотезу.

Щоб зрозуміти, якою ціною діставалися дорогоцінні знання в анестезіології, звернемося до публікації в журналі «Україна» за січень 1963 року. Тоді два молодих лікаря Володимир Троцевич і Фред Рабінер прийняли рішення випробувати на собі дію м'язових релаксантів. «У вену В.Троцевичу введено диплацин, Ф.Рабінеру — дитилін. Десь у глибині продовжує свою роботу серце, кров ще проходить судинами легень, хоч дихання припинилось через параліч грудної клітки. Не спить мозок, напружена свідомість реєструє всі відчуття... Про свій стан сигнализують самі добровольці за допомогою несклад-

ної системи умовних знаків. Виявляється, навіть найменший дотик голки викликає у них страшний біль — вдесятеро сильніший, ніж звичайний» [5]. У цих експериментах виявилось, що введення міорелаксантів при збереженій свідомості залишає дуже тяжкі відчуття. Завдяки цьому сміливому експерименту практика проведення наркозу без наркотичних засобів під прикриттям міорелаксантів була засуджена і припинена [6].

У 1967 році Анатолія Івановича обирають завідувачем щойно створеної самостійної кафедри анестезіології-реаніматології Київського державного інституту удосконалення лікарів, у 1968 році він отримує вчене звання професора. Кафедра А. І. Тріщинського, завдяки його ерудиції та наполегливості усього колективу, стала справжньою, як було заведено говорити на той час, кузнею кадрів. Молоді лікарі уважно слухали та конспектували лекції Анатолія Івановича, передрукували та переплітали їх. Лекції А. І. Тріщинського ходили по руках у вигляді самвидаву і зачитувалися до дірок [5].

З 1960 по 2003 рік А. І. Тріщинський — незмінний головний анестезіолог МОЗ України. На його плечі лягли всі організаційні складнощі створення анестезіологічної служби України. Паралельно проходить кропітка робота з організації Наукового товариства анестезіологів. Так, у 1960 р. була створена секція лікарів-анестезіологів при Науковому товаристві хірургів м. Києва, а 1963 був ознаменований організацією самостійного Наукового Товариства анестезіологів м. Києва і Київської області.

У 1964 році з ініціативи А. І. Тріщинського на І конференції анестезіологів, що проходила

3-5 червня 1964 р. у Симферополі (пізніше її назвали Кримською конференцією) було створене наукове Товариство анестезіологів-реаніматологів УРСР — одне з перших у тодішньому Радянському Союзі. Анатолія Івановича Тріщинського було обрано першим Головою новоствореного наукового Товариства [7].

У 1966 році А. І. Тріщинський та співробітники майбутньої кафедри анестезіології-реаніматології КДІУЛ О. Я. Маловичко та А. Ю. Депутат брали активну участь в організації першого в Україні самостійного відділення реанімації, яке було відкрите 6 листопада 1966 року у багатопрофільній лікарні №14 м. Києва (нині — Олександрівська міська клінічна лікарня). Саме це відділення, тривалий час залишаючись основною клінічною базою кафедри і виконуючи функції Республіканського реанімаційного центру, стало полігоном для випробування нових сміливих наукових ідей, справжньою кузницею кадрів для прогресуючої спеціальності [8].

Науковий доробок професора А. І. Тріщинського надзвичайно вагомий і цінний для вітчизняної медичної науки. Намагаючись коротко окреслити масштаб зробленого А. І. Тріщинським, вважаємо, що його докторська дисертація за глибиною досліджень, проведеним аналізом одержаних результатів продовжує залишатись дуже важливою і для сучасної кардіоанестезіології. У 90-і роки ХХ століття він оприлюднив нову концепцію надання допомоги у разі виникнення інсультів, які посіли провідне місце серед «національних вбивць» у багатьох країнах світу. Професор А. І. Тріщинський також вніс вагомий вклад у вивчення проблеми болю, травми, сепсису і

порушень імунної системи в процесі анестезії та у критичних пацієнтів. Завдяки його працям значно зменшилась летальність при низькій гострих отруєнь. За його ініціативи створений Центр лікування гострих отруєнь. Під його безпосереднім керівництвом виконані науково-дослідні роботи, присвячені екзогенним інтоксикаціям (1978-1983), епідуральному застосуванню наркотичних анальгетиків (1984-1985), гнійно-септичним станам (1986-1989), поєднаній спінальній анестезії (1988-1993), імунному статусу у реанімаційних хворих (1990-1995), а також науково-дослідні роботи, присвячені проблемам штучної гіпотермії, премедикації, внутрішньовенної анестезії, акупунктурної та електроакупунктурної анальгезії, комбінованої епідуральної та спінальної анестезії, черепно-мозкової травми, менінгоенцефалітів, гострої печінкової недостатності, правця, астматичного статусу, екстракорпоральних методів детоксикації; інтенсивній терапії сепсису, шоківих станів, панкреонекрозу, міастенії, лікування больових синдромів та ін.

Професор А. І. Тріщинський є автором та співавтором 14 монографій, 12 навчальних посібників, 9 винаходів і понад двох сотень наукових публікацій. Під керівництвом Анатолія Івановича Тріщинського захищено 14 докторських і близько 60 кандидатських дисертацій.

За роки своєї праці професор А.І. Тріщинський надавав консультації та брав участь в лікуванні тисяч тяжкохворих пацієнтів як в Україні, так і за її межами. Завдяки його лікарському таланту багато з таких хворих змогли знову відчувати радість життя.

У 1985 році А. І. Тріщинський брав участь у розробці доктрини післядипломної медич-



Президент України Л. Д. Кучма вручає А. І. Тріщинському Державну Премію України в галузі науки і техніки



Відкриття пам'ятника на могилі А. І. Тріщинського на Байковому цвинтарі м. Києва

ної освіти в СРСР, у 1986-1988 роках — у створенні Уніфікованих навчальних програм з анестезіології та реаніматології МОЗ СРСР. У 1986 році професор А. І. Тріщинський став ініціатором розробки професійно-посадових характеристик і вимог до лікарів-анестезіологів різних кваліфікаційних категорій.

А. І. Тріщинський зробив вагомий внесок у становлення і розвиток дитячої анестезіології в Україні. Ще у 1973 році на очолюваній ним кафедрі запровадили тематичні цикли, присвячені проблемі дитячої анестезіології та інтенсивної терапії, а однією з баз кафедри стала дитяча клінічна лікарня № 14 м. Києва (нині — НДСЛ «Охматдит» МОЗ України) [7]. У 1988 році, через виділення дитячої анестезіології як окремого фаху, рішенням МОЗ СРСР від кафедри анестезіології-реаніматології КДІУЛ була відокремлена і сформована кафедра дитячої анестезіології-реаніматології. А. І. Тріщинський взяв безпосередню участь в організації кафедри дитячої анестезіології в КДІУЛ, завідувачем якої став один з учнів Анатолія Івановича — професор Геннадій Іванович Белебез'єв [8].

У 1989 році за безпосередньої активної участі Анатолія Івановича Тріщинського на базі Київської клінічної лікарні №3 був створений Республіканський центр інтенсивної терапії сепсису [8].

Важко переоцінити педагогічну діяльність професора А. І. Тріщинського. У 1991 році під його керівництвом були створені комп'ютерні програми для навчання і контролю знань лікарів-анестезіологів. У 1994 році розроблена і впроваджена у навчальний процес навчально-контролююча комп'ютерна програма «Діагностика та інтенсивна терапія невідкладних станів» для лікарів усіх фахів. У 1992 році за редакцією А. І. Тріщинського виходить з друку збірка питань і тестових завдань «Анестезіологія і реаніматологія», в 1995 році — книга «Неотложная медицинская помощь», реферативна збірка «Токсикозы беременных», у 1996 році — реферативна збірка «Травма», у 1997 році — реферативна збірка «Сепсис», у 2004 році — «Руководство по интенсивной терапии», у 2008 році — «Руководство по анестезиологии».

Протягом багатьох років професор А. І. Тріщинський був президентом Асоціації анестезіологів України, головним редак-

тором створеного ним у 1997 році журналу «Біль, знеболювання та інтенсивна терапія». Під його керівництвом проведено 5 з'їздів анестезіологів-реаніматологів України, три національних конгреси анестезіологів України, один Міжнародний конгрес анестезіологів соціалістичних країн, 14 розширених пленумів правління Асоціації анестезіологів України, багато науково-практичних конференцій.

Авторитет професора А. І. Тріщинського визнаний й міжнародною медичною громадськістю, він був членом низки закордонних медичних товариств.

Заслуги професора А. І. Тріщинського відзначенні урядовими нагородами: орденами «Трудового Червоного Прапора», «Дружби народів», «Ярослава Мудрого V ст.», медалями «В пам'ять 1500-річчя Києва», «Ветеран праці». Професор А. І. Тріщинський — Лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки та Лауреат премії імені О.В. Палладіна НАН України.

31 березня 2009 року великий Лікар, Вчений та Учитель професор Анатолій Іванович Тріщинський закінчив свій земний шлях. Його девізом було — «Aliis inserviendo ipse consumor». І цей символ дуже точно характеризує анестезіологію — перспективну спеціальність, яка швидко і невпинно розвивається — науку та мистецтво, яким присвятив своє життя Батько української анестезіології — Анатолій Іванович Тріщинський.

Література

1. Пам'яті професора Анатолія Івановича Тріщинського // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 2009, 2, С.3-4.
2. Пам'яті Анатолія Івановича Тріщинського // Укр. журн. екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва, 2009, 2, С.5-6.
3. Календар знаменних дат і подій в анестезіології та медицині невідкладних станів / За ред. проф. О.А. Галушка. - К.: Видавець Заславський О.Ю., 2022. — 248 с.
4. А.І.Тріщинському — 80 років // Укр.журн.екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва, 2003, 2, С.93.
5. Анестезиология в лицах / Под ред. проф. В.В.Суслова. — Сумы: ИТД «Университетская книга», 2010, С.161-163.
6. Трещинский А.И., Заманский Я.Л., Тверской М.Н. Из истории отечественной анестезиологии. К.: «Здоров'я», 1973. — 164 с.
7. Treshchinsky A.I., Suslov V.V. Some historical data on the development of modern anesthesiology in the Ukrainian SSR // The first International Symposium on the history of modern anaesthesia, 5-8 May 1982, Rotterdam, The Netherlands. Abstracts, p.153.
8. Тріщинський А.І., Бондар М.В., Грандо О.А., Шлапак І.П. Історія кафедри анестезіології та інтенсивної терапії // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, 1997, 1: 2-8.

Прим. ред.: Портрет професора Тріщинського А. І., художник — Мирослав Маснюк, 2023.